Aus dem Sanatorium Fränkische Saale der LVA Hannover

Bad Neustadt/Saale

Chefarzt: Medizinaldirektor Dr. H. Opitz

Die Wertigkeit der üblichen Leberfunktionsproben und der Laparoskopie mit vergleichenden splenoportalen Untersuchungen bei histologisch gesicherten Leberschäden.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät
der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Kurt L e n z

aus Köln

Würzburg 1966

1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544724_0058

Aus dem Sanatorium Fränkische Saale der LVA Hannover
Bad Neustadt/Saale
Chefarzt: Medizinaldirektor Dr. H. Opitz

Die Wertigkeit der üblichen Leberfunktionsproben und der Laparoskopie mit vergleichenden splenoportalen Untersuchungen bei histologisch gesicherten Leberschäden.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät
der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Kurt L e n z

aus Köln

Würzburg 1966

Referent : Professor Dr. med. H. F r a n k e

Korreferent:

Tag der Promotion : 6. 3. 67

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	Seite	1
II.	Literatur	"	3
III.	Material und Methodik	"	32
IV.	Ergebnisse	"	36
V.	Diskussion	"	47
VI.	Zusammenfassung	"	54
VII.	Literaturverzeichnis	"	57

A) Einleitung

Die moderne Leberdiagnostik setzt sich aus einer Vielzahl von Untersuchungsmethoden zusammen, die völlig gleichwertig nebeneinander stehen. Klinischer Befund, Leberfunktionsprüfung, bioptische Methoden einschließlich Laparoskopie und Röntgenverfahren sind heute die Grundsteine für das Gebäude der Diagnose.

Die Funktionsdiagnostik der Leber ist problematisch, da sich mit einem Test jeweils nur eine Teilfunktion aus der Fülle von Partialfunktionen der Leber erfassen läßt. Daher kann eine einzige Probe nie ein umfassendes Bild der Lebertätigkeit geben. Die Forderung nach einer Zusammenstellung verschiedener Funktionsprüfungen zu Funktionsspektren wurde bereits 1931 von Straub, 1933 von Beckmann, 1947 von Neefe, Bahnson und Reinhold erhoben und neuerdings wieder von Kalk und Brügel angeregt. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, daß viele sogenannte Leberfunktionsproben nicht spezifisch sind, d.h. auch bei anderen Organerkrankungen positiv ausfallen können. Die Schwierigkeit der Beurteilung von Leberfunktionsprüfungen wird noch klarer, wenn man ihren Ausfall mit dem morphologischen Substrat in Beziehung setzt, wie es jetzt bei gleichzeitiger Anwendung der bioptischen Methoden möglich ist. Axenfeld und Brass, Fränklin, Popper, Steigmann und Kozoll, sowie Popper und Mitarbeiter stellten fest, daß weder von der einzelnen Funktionsprobe aus noch von ihrer Kombination mit anderen auf ein bestimmtes histologisches Substrat geschlossen werden darf.

Im deutschen und angloamerikanischen Schrifttum finden sich zahlreiche Hinweise auf vergleichende Untersuchungen von Leberfunktions- bzw. Serumlabilitätsproben. Meist wurden jedoch nur Vergleiche zwischen einzelnen Proben gezogen (Axenfeld und Brass; Eymer und Zöllner; Flügel; Fulde; Kresbach und Novak; Oppermann; Schrumpf; Spellberg; Skouge; Takata und Gohr; Wuhrmann und Wunderly; Wuhrmann und Leuthardt) oder aber die Ergebnisse der elektrophoretischen Eiweißauftrennung mit den bekannten Serumlabilitätsproben verglichen (Gray und Barron; Linke; Martin; Rafsky, Weingarten, Krieger, Stern und Newman; Zöllner, Eymer und Scheid).

Im Sanatorium Fränkische Saale wurden an einer großen Patientenzahl viele Untersuchungsmethoden durchgeführt. Es ist lehrreich zu erfahren, welchen der angewandten Leberfunktions- bzw. Serumlabilitätsproben bei histologisch gesicherten Leberschäden die größte Bedeutung zukommt und inwieweit die Laparoskopie bei vergleichender splenoportaler Untersuchung imstande ist, die Diagnose zu klären. Aus diesem Grunde haben wir das Beobachtungsmaterial aufgeschlüsselt und als Grundlage der Einteilung die histologischen Ergebnisse gewählt.

Leider war es in dem großen Beobachtungsgut des Sanatoriums Fränkische Saale nicht möglich, zu dem sehr wertvollen Wollheim'schen Leberwasserversuch als Funktionsprobe bei den verschiedenen Lebererkrankungen Stellung zu nehmen, weil mir bis 1966 entsprechende Unterlagen nicht zur Verfügung standen.

II. Literatur

In den letzten 1o-15 Jahren sind nicht nur in Deutschland, sondern auch in anderen Ländern Europas und den USA die chronischen Lebererkrankungen ständig angestiegen. Sie bedeuten eine große Gefahr für die Volksgesundheit, die nicht ernst genug bewertet werden kann.

Nach der Meinung in Deutschland handelt es sich bei einem Drittel aller präzirrhotischen und zirrhotischen Lebererkrankungen um die Folgen durchgemachter Kriegs- und Nachkriegshepatitiden. Nach Wildhirt rechnet man in der Kriegs- und Nachkriegszeit mit etwa 1o Millionen Erkrankungen an epidemischer und hämatogen infektiöser Hepatitis.
Von diesen 1o Millionen soll sich bei etwa 1-3%, das sind 1oo ooo - 3oo ooo Kranke, als Spätfolge eine Leberzirrhose entwickelt haben.

Kalk weist auf die schlechten Ernährungs- und Lebensverhältnisse vor allem in russischer Kriegsgefangenschaft mit Eiweißmangel und Hungerdystrophie hin und spricht von "Heimkehrer-Zirrhosen".

Auch Erkrankungen der Gallenblase und Gallengänge bedeuten eine Gefahr für das Leberparenchym. Oft verlaufen entzündliche Schübe an den Gallenwegen oder ein schwelender Entzündungsprozeß unbemerkt. Nach Franke heilen nur 1o-15% der akuten und 3-5% der chronischen Cholangitiden von selbst aus. In vielen Fällen von chronischer intrahepatischer Cholangitis entwickelt sich nach monate- bis jahrelangem Verlauf eine cholangitische Leberzirrhose mit Zerstörung der Läppchenstruktur.

Übergewicht und Fettsucht disponieren zur Steinbildung in der Gallenblase und den galleableitenden Wegen mit der Möglichkeit der Entstehung einer biliären Zirrhose bei vollständigem Verschluß der tiefen Gallengänge. Franke, Strik und Kreiter fanden an dem Krankengut der Würzburger Medizinischen Poliklinik in siebenjährigem Studium unter 53 936 Patienten 11oo Gallensteinträger.

Auf die Alkoholgenese chronischer Leberschäden haben viele Autoren hingewiesen. Caroli zeigte 1959 auf dem deutschen Stoffwechselkongreß in Kassel, daß während der Alkoholrationierung in Paris die Zahl der Neuerkrankungen an Zirrhose schlagartig abnahm und anschließend weit über den Vorkriegsgipfel anstieg. Nach Beckmann sind in Amerika und Frankreich 6o% aller Zirrhosen Alkoholzirrhosen. In der Schweiz spielt nach Rilliet und Keil der Alkohol in 5o% eine sichere und in weiteren 31,5% eine wahrscheinliche Rolle. Nach Gros steht die Alkoholgenese mit 44,2% an erster Stelle. Wildhirt fand an dem durch Biopsie diagnostisch gesicherten Krankengut der Kalkschen Klinik, daß der Alkohol in 7,6% der Fälle Ursache der Zirrhose ist.

Außer den genannten gibt es noch andere Noxen, die primär oder sekundär an der Häufigkeit chronischer Lebererkrankungen beteiligt sind: Tuberkulose, Mißbrauch von Sulfonamiden und Barbitursäurederivaten, Zivilisationskost mit ihrem durch die Denaturierung und Verfeinerung der Nahrung bedingten Mangel an Vitalstoffen sowie oxydationsfeindliche Substanzen in der Atmosphäre der Großstädte und dem Luftmantel über den Industrierevieren. Nach Anemueller ist niemals eine Ursache allein für das Entstehen einer chronischen Leberschädigung verantwortlich, sondern viele Faktoren, die im Laufe der Jahre zu einem solchen Krankheitsbild führen. Oftmals, wie bei der Virushepatitis, liegen die Ursachen klar auf der Hand. Andere Fälle wiederum entwickeln sich unter der Einwirkung ungünstiger Umwelteinflüsse, die sich gegenseitig potenzieren. Oder aber es werden primäre Noxen, wie z.B. eine Hepatitis, durch sekundäre Einflüsse einer unphysiologischen Ernährungs- und Lebensweise so verstärkt, daß sich mit der Zeit eine chronische Leberschädigung entwickelt.

Aus dem resultiert die Notwendigkeit, eine chronische Hepatitis, die nach Kalk ein Zwischenstadium zwischen der akuten reparablen Entzündung und dem chronisch narbigen irreparablen Endzustand darstellt, mit allen zur Verfügung stehenden diagnostischen Mitteln rechtzeitig aufzudecken und zu behandeln, denn in diesem Stadium entscheidet sich die Prognose des Kranken. Dasselbe trifft für die Fettleber zu, ihre Bedeutung als Vorkrankheit einer toxisch entstehenden Zirrhose ist bekannt.

Seit Ende der dreißiger Jahre ist die Zahl der Laborproben stark angestiegen. Sowohl deutsche als auch amerikanische Wissenschaftler warnen vor Überbewertung der Funktionsprüfungen und stellen das klinische Bild in den Vordergrund (Horwitz, von Bergmann, Anemueller).

Nach Lipp, Lenzner und Aaron können Leberfunktionsproben wohl das klinische Bild unterstützen, erlauben jedoch keine diagnostische Bewertung. Auch Snell läßt nur wenige Funktionsprüfungen für den klinischen Gebrauch gelten und betont die überragende Stellung von Vorgeschichte und klinischem Befund.

Die Frage, welche der verschiedenen Funktionsprüfungen bei klinischer Anwendung die besten Resultate geben, wird verschieden beantwortet.

Nach Nonnenbruch ist die Takata-Reaktion in mehr als zwei Drittel der Fälle positiv.

Frey hält die Galaktoseprobe für die wichtigste, die Eiweißflockungsproben sind seiner Ansicht nach keine echten Leberproben, sondern nur zusätzliche Hilfsmittel.

Mateer und Mitarbeiter halten bei chronischer Hepatitis und Zirrhosen den Bromsulfaleintest und die Thymolprobe für bedeutsam.

Nach Wuhrmann und Jasinski wird zur Objektivierung der Diagnose einer Leberzirrhose der Gesamteiweißgehalt, die Elektrophorese der Serumeiweiße und der Bromsulphaleintest bevorzugt. Die biochemischen Untersuchungsmethoden des Blutes sind nach ihrer Ansicht so zuverlässig, daß man auf die so oft praktizierte Biopsie der Leber nur selten zurückgreifen muß.

Brühl ist mit der Treffsicherheit der Laborergebnisse bei der chronischen Hepatitis über 85% nicht hinausgekommen. Er hält die Leistungen des "Leberspektrums" auf dem Sektor der Empfindlichkeit für ausreichend, jedoch die Anzahl der Versager nach der Richtung der Spezifität hin für erheblich größer. Brühl suchte deshalb aus seinem Krankengut 122 klinisch und bioptisch als lebergesund beurteilte Personen heraus und verglich Lebermorphologie und Ausfall der Laborwerte miteinander. Es zeigte sich, daß bei 72% der 122 untersuchten Lebergesunden wenigstens eine Laborprobe positiv war. Bei 56% wiesen zwei Proben, bei 38,5% drei und bei 9% sogar vier Proben in die falsche diagnostische Richtung eines Leberschadems. Nur 28% negative Proben entsprachen dem normalen morphologischen Leberbefund. Man muß demnach mit einem unterschiedlich starken Ausfall von falsch positiven, also organunspezifischen Ergebnissen rechnen.

Nach Müting ist die Frühdiagnose einer Zirrhose im allgemeinen schwierig und die laparoskopische Klärung von Verdachtsfällen unbedingt erforderlich. Von den Leberfunktionsproben bewähren sich nach seiner Ansicht besonders die Serumelektrophorese mit gleichzeitiger Bestimmung des Gesamtserumeiweißgehaltes, die Galaktoseprobe und der Bromthaleintest. Von den Eiweißlabilitätsproben bevorzugt er die Takata-Reaktion in der quantitativen Modifikation nach Mancke, die weitgehend der Höhe des Gamma-Globulingehaltes parallel geht.

Böttner und Reinecke werteten 851 histologisch überprüfte Hepatopathien, unter denen die Zirrhosen und Fettleberbefunde dominieren, statistisch nach der Wertigkeit der Laboratoriumsdiagnostik aus. Dem pathologisch anatomischen Substrat stellten sie eine Reihe diagnostischer Untersuchungsmethoden gegenüber, um eine Aussage über deren Wertigkeit abgeben zu können. Von 29o Leberzirrhosen liegt die Elektrophorese mit 93,4% positiver Befunde in Führung. Ihre Bedeutung scheint demnach trotz ungenügender Spezifität in der Diagnose der Zirrhose unbestritten zu sein. Hoch liegen in der Tabelle von Böttner und Reinecke auch der Bromthaleintest mit 75,7% positiver Befunde und von den Labilitätsproben die Takata-Reaktion mit 71, 8% die Thymolprobe mit 7o,3%. Die Leber war in 73% der Fälle vergrößert. Der Nachweis erhöhter Transaminaseaktivität hat nach den Autoren größere Bedeutung bei der akuten Hepatitis bzw. bei nekrobiotischen Schüben chronischer Verlaufsformen. Die Aussagekraft der einzelnen Untersuchungsmethoden ist bei den übrigen Hepatopathien im Vergleich zu den Zirrhosen viel geringer. Auf die Fettleberbefunde der Autoren wird zu einem späteren Zeitpunkt hingewiesen.

Schmengler führte 1947 mit Pabst-Seiler eine größere Untersuchung über Leberschädigungen an 5o Menschen mit akuter Dystrophie durch. Die Labilitätsreaktionen waren in unterschiedlicher Weise bis zu 7o% der Fälle positiv.

Die Takata-Reaktion wurde von Broicher bei 393 Kranken durchgeführt und ausgewertet. Pathologischen Ausfall fand er bei 26,3% der Leberkranken, 73,7% hatten eine normale Reaktion. Während die Gesamteiweißwerte in seinem Material (375 Papierelektrophoresen) teils vermindert, teils vermehrt sind, aber eher zur Verminderung tendieren, ist die Albuminverminderung mit 86,2% ebenso wie die Gamma-Globulinvermehrung mit 87,1% hoch signifikant.

Für die Verminderung der Albumine wird eine reversible, bei malignen Verlaufsformen gegebenenfalls irreversible, toxisch infektiöse Störung der Albuminsynthese in der Leberzelle verantwortlich gemacht, woraus nach Fauvert und Hartmann begrenzte Rückschlüsse auf die Leberzellfunktion möglich sind. Die Vermehrung der Gamma-Globuline, bei denen es sich nach Wuhrmann und Wunderly um Heteroglobuline handelt, wird den chronisch entzündlichen, produktiv interstitiellen Prozessen, also mehr einer mesenchymalen Reaktion zugeschrieben. Dieselbe Ansicht vertreten Emmerich und Petzold, Gray und Barron, Zöllner, Eymer und Scheid. Die Gamma-Globulinvermehrung geht parallel der Aktivierung des retikuloendothelialen Systems der Leber (Franck und Weise, Broicher und Odenthal) und weckt bei Persistieren den Verdacht auf eine chronische Verlaufsform (Beckmann, Markoff, Siede).

Beyreder und Rieder berichten über 93 Zirrhosefälle mit 26 normalen oder uncharakteristischen Funktionsproben. Von 6o Fällen mit chronischer Hepatitis fielen die Laborwerte 13 mal negativ bzw. uncharakteristisch aus. Bezüglich der Brauchbarkeit und Verläßlichkeit der Laboratoriumsbefunde konnten sie an Hand ihrer laparoskopischen und histologischen Untersuchungen feststellen, daß vor allem die Kolloidstabilitätsproben (Weltmannsches Koagulationsband, Thymoltrübungstest sowie die Elektrophorese) zumeist genügend Anhaltspunkte für die Diagnose einer Lebererkrankung geben, jedoch keine direkten Beziehungen zwischen Schwere und Ausmaß der histopathologischen Veränderungen und dem Ausfall der erwähnten Serumreaktionen bestehen. Besonders bewährt hat sich nach ihren Angaben der Bromsulfaleintest, dessen positives Ergebnis bei Ausschluß von akuten Entzündungen und von Kreislaufstörungen immer für einen Leberschaden beweisend sein soll. Nach Ansicht der Autoren besteht auch eine gewisse Parallelität zwischen dem Grad der Bromsulfaleinretention und der Schwere der histologischen Leberveränderung.

Nach Knedel ermöglicht die Elektrophorese die quantitative Erfassung bestimmter Proteine und Proteingruppen, damit aber auch eindeutigere Befunde als die Labilitätsreaktionen. Die meisten der heute verwendeten Proben sprechen auf Gamma-Globulinvermehrung an. Für verschiedene bestehen Inhibitorwirkungen anderer Globuline, was ihre Aussagefähigkeit beeinträchtigt. Nach Knedel ist bei der chronischen Hepatitis, der kompensierten und dekompensierten Leberzirrhose die Takata-Reaktion in der Modifikation nach Mancke-Sommer den anderen Labilitätsreaktionen überlegen.

Seidel und Reißmann berichten über die Wertigkeit einiger gebräuchlicher klinisch-chemischer Untersuchungsmethoden und ihre diagnostische Verwendbarkeit bei Lebererkrankungen. Von den Serumlabilitätsproben stellte die Takata-Reaktion bei den Leberzirrhosen den höchsten Anteil positiver Befunde, insgesamt 75%. Im Vergleich zu anderen Erkrankungsgruppen stieg der positive Prozentsatz von der Hepatitis epidemica (32%) über deren Folgezustand (46%) bis zu den Leberzirrhosen (75%). Der Thymoltrübungstest wurde am häufigsten bei hepatitis epidemica erhöht gefunden, dann folgen Leberzirrhose und Zustand nach Hepatitis epidemica. In einem Viertel bis einem Drittel der Fälle von Leberzirrhose fanden sich normale Bilirubinwerte, extrem hohe Werte sind selten. Hypalbuminämie und Hypergammaglobulinämie konnte bei chronischen Leberparenchymschäden in fast allen Fällen (95%) nachgewiesen werden.

Bäumer untersuchte das Verhalten verschiedener Leberfunktionsproben bei 95 Patienten mit laparoskopisch und histologisch gesicherter Leberzirrhose bzw. chronischer Hepatitis mit Übergang in Zirrhose. Die Bromsulfaleinretention war in 94,5% der Fälle vermehrt, die Thymolreaktion in 87% der Fälle positiv, das Serumbilirubin in 47,8% der Fälle erhöht. Die Takata-Probe ist vorwiegend stark positiv, nur in seltenen Fällen negativ.

Das Verhalten der Serumelektrophorese wurde bei 63 Patienten mit Leberzirrhose bzw. mit chronischer Hepatitis mit Übergang in Zirrhose geprüft. Es zeigte sich in 95% der Fälle eine deutliche Gamma-Globulinvermehrung. Am eindrucksvollsten zeichnete nach Bäumer die Bromsulfaleinprobe, die nur in 5% aller Fälle versagte.

Kalk und Wildhirt studierten die Beziehungen zwischen Funktion und Struktur durch Vergleichsuntersuchungen an der Klinik. Es ergaben sich dabei folgende Beziehungen zwischen der Tragfähigkeit der Leberfunktionsproben und bioptisch nachgewiesenen Krankheitsbildern :
Bei 118 Fällen von chronischer Hepatitis gaben die Eiweißlabilitätstests einschließlich Elektrophorese in 63,5% einen diagnostischen Hinweis durch pathologischen Ausfall, nach Hinzuziehen der Galaktose- und Bromsulfaleinprobe waren es 73,5%. Bei 31 Fällen = 26,5% konnte die Diagnose nur durch die Biopsie gestellt werden.
Bei 326 Fällen von kompensierter Zirrhose waren die Serumlabilitätsproben einschließlich Elektrophorese in 8o% pathologisch, nach Hinzuziehen der Galaktose- und Bromthaleinprobe erhöhte sich der Anteil pathologischer Laborteste auf 87%. Bei 41 Fällen = 13% war die diagnostische Abklärung nur durch die Biopsie möglich.
Das Serumbilirubin fanden die Autoren nur im akuten entzündlichen Schub einer Leberzirrhose stärker erhöht, meist wurden jedoch nur kleine Erhöhungen und Schwankungen des Bilirubinwertes um 1,5 - 2,5 mg% beobachtet.
Von den Eiweißlabilitätsproben waren diejenigen, die auf eine Vermehrung der Gamma-Globuline ansprechen, wie Takata, Weltmann, Zinksulfat, am stärksten pathologisch. Nach Kalk und Wildhirt sind also die Leberfunktionsproben bei der chronischen Hepatitis in 26,5% der Fälle, bei der kompensierten Leberzirrhose in 13% der Fälle normal.

Gros fand an einem großen Krankengut auffallend gleiche Zahlen beim Vergleich zwischen funktioneller und bioptischer Leberdiagnostik.

Nach Siede finden sich bei leichter chronischer Hepatitis eine geringe bis mäßige Vermehrung der Gamma-Globuline, mäßig pathologische Serumlabilitätsreaktionen und allenfalls eine etwas vermehrte Bromsulfaleinretention. Den Serumbilirubinspiegel fand er bei mehr als der Hälfte der Zirrhotiker normal, bei den übrigen hochnormal bis leicht erhöht oder auch stärker erhöht. 5-1o% aller Zirrhosen zeigen nach seinen Angaben normale Laboratoriumsbefunde.

Mohnike führte verschiedene Laboruntersuchungen an 1oo Patienten mit akuter Hepatitis, an 43 Patienten mit chronischer Hepatitis sowie an 2oo Patienten mit Leberzirrhose durch und verglich sie miteinander. In 5o% der Zirrhosen war das Bilirubin geringfügig, in 6% deutlich erhöht. Bei der chronischen Hepatitis lag das Blutbilirubin im Hochnormalen. Der Bromthaleintest zeigte bei den Zirrhosen in 3o% eine geringfügige, in 5o% eine erhebliche pathologische Retention. Bei den chronischen Hepatitiden lagen die Werte im Hochnormalen, sichere pathologische Ergebnisse wurden nicht gesehen.
Die Enzymaktivitäten sind nach Mohnike im Vergleich zu den Mesenchymproben von untergeordneter Bedeutung.
Nach seiner Ansicht findet sich für die chronische Hepatitis keine charakteristische Konstellation der Leberfunktionsproben, wohl aber für die akute Hepatitis und die Leberzirrhose.

Falk führte den Bromsulfaleintest an 1o2 von 2oo Patienten mit Leberzirrhose durch und fand in 11,7% der Fälle einen normalen Retentionswert (bis 1o%). Der Ausprägung der Leberzirrhose soll die pathologische Veränderung des Bromsulfaleintests etwa entsprechen.

Hörder und Weinreich werteten verschiedene Untersuchungsmethoden bei bioptisch gesicherten Leberschäden. Von 85 Patienten mit chronischer Hepatitis bzw. Leberzirrhose war die Takata-Reaktion in 71 Fällen pathologisch. Die an 83 Patienten mit chronischer Hepatitis bzw. Leberzirrhose durchgeführte Thymoltrübungsreaktion zeigte in 7o Fällen ein pathologisches Ergebnis. Der Serumbilirubinspiegel war von 83 untersuchten Patienten 57mal erhöht. Eine gesteigerte SGOT-Aktivität wurde bei 45 Bestimmungen nur 19mal registriert, während die Gamma-Globuline in fast allen Fällen vermehrt waren.

Eine zunehmende Bedeutung in der klinischen Leberdiagnostik haben in den letzten Jahren die Transaminasen erlangt. Es handelt sich um Fermente, die die Übertragung einer Aminogruppe von einer Aminosäure auf eine Alpha-Ketosäure katalysieren. Die Glutamin-Pyruvat-Transaminase (SGPT) und die Glutamin-Oxalessigsäure-Transaminase (SGOT) sind nicht leberspezifisch, sondern kommen auch in anderen Organen (Herz, Niere, Skelettmuskel) mehr oder weniger reichlich vor. Bei jeder akuten Gewebszerstörung an diesen Organen treten die Fermente aus den zerstörten Zellen ins Blut über.

Der besondere Wert der Transaminasebestimmung liegt nach Wroblewski und La Due in der Frühdiagnose der Virushepatitis, besonders im Rahmen von Epidemien und in der Aufdeckung anikterischer Verlaufsformen.
Über das Verhalten der Enzyme bei chronischen Leberschäden liegen im Schrifttum zahlreiche Berichte vor.

Nach Schmidt finden sich bei den chronischen Lebererkrankungen nur gering erhöhte Enzymwerte im Serum, da der Parenchymschaden hier gegenüber der Entzündung im Mesenchym zurücktritt. Während bei der akuten Hepatitis die Aktivität der GPT stets über den Werten der GOT liegt, ist bei den chronischen Lebererkrankungen das umgekehrte der Fall.

Bei akuten nekrotischen Schüben können zwar die Werte der GPT im Serum wieder die der GOT übersteigen, sinken aber wieder mehr oder weniger rasch unter die der GOT. Je früher die GPT im Verhältnis zur GOT absinkt, um so ungünstiger muß die Prognose für den weiteren Verlauf der Erkrankung gestellt werden.

Baier, Hennemann und Mühler untersuchten die Transaminasen-Aktivität bei chronischen Leberkrankheiten im Vergleich mit dem bioptischen Befund. Bei 19 Fällen von nicht florider chronischer Hepatitis und nicht progredienter Zirrhose waren die Transaminasewerte stets normal. Von 56 Fällen mit florider chronischer Hepatitis waren 34mal ein oder beide Enzyme vermehrt nachweisbar. Bei 64 Fällen mit progredienter Zirrhose fand sich in 53 Fällen eine Erhöhung. Demnach weisen erhöhte Transaminase-Aktivitäten immer auf eine in Gang befindliche Entzündung hin, der Nachweis normaler Transaminasewerte schließt jedoch einen floriden Prozeß nicht aus.

Lindner stellte fest, daß die Transaminase-Aktivität des Serums bei Leberzirrhose nicht in dem Ausmaß wie bei Hepatitis erhöht ist. Fast die Hälfte seiner 244 Patienten mit Leberzirrhose hatten Transaminasewerte unter 5o IE, ungefähr 2o% über 25o IE. Vergleiche mit laparoskopischen und leberbioptischen Befunden zeigten, daß die Bestimmung der Serumtransaminasewerte eine Beurteilung der Prozeßaktivität, Verlaufsbeobachtungen und eine Kontrolle bei Glukocorticoidbehandlung ermöglicht. Im Gegensatz zu erhöhten Serumbilirubinwerten und pathologischem Ausfall der Serumlabilitätsproben wurden bei Steigerung der Enzymwerte niemals die histologischen Zeichen der Prozeßaktivität vermißt. Bei aktiven Prozessen sind jedoch nicht immer hohe Transaminasewerte nachzuweisen.

Südhof zeigt am Beispiel einzelner Patienten auf, daß keine Korrelation zwischen den Ergebnissen der Leberfunktionsproben und dem Verhalten der Enzymaktivitäten im Serum besteht. Die Bestimmung der Enzymaktivitäten im Serum ist nach seiner Ansicht keine Leberfunktionsprobe, andererseits geben die Leberfunktionsproben keine Auskunft über den akuten Zustand des die Leberfunktion einschränkenden Prozesses.

Nach Leipold, Wüst und Schön gibt es bei der chronischen Hepatitis kein charakteristisches Enzymmuster. Die maximale Fermentaktivität der GPT lag bei 150 IE, jedoch kommen auch normale Fermentaktivitäten vor. Der Übergang einer chronischen Hepatitis in eine Zirrhose läßt sich nach den Autoren serumenzymatisch nicht erfassen. Auch bei histologisch gesicherten Fällen eines akuten Schubes ließen sich keine GPT-Aktivitäten über 200 IE nachweisen.

Bei der chronischen Hepatitis beobachtete Stich eine häufig wellenförmig in Schüben verlaufende Hyperenzymämie der Serumtransaminasen bei gleichzeitiger Verminderung der Cholinesterase. Nicht selten fehlen jedoch Enzymaktivitäten völlig, weil die Zellnekrosen bei der chronischen Hepatitis eine untergeordnete Rolle spielen und der Prozeß sich vornehmlich am Mesenchym, d.h. am Gefäßbindegewebsapparat abspielt.

Bei den Zirrhosen fanden die meisten Autoren (Kühn; Boecker und Heinrich; von Oldershausen und Regoeczi; Bruns; Amelung) nur diskrete Enzymveränderungen, nicht selten treten enzymatische Zeichen erst bei entzündlichen und nekrotischen Schüben hervor. Dabei geht die Höhe der Fermentwerte nicht immer der Schwere der histologisch faßbaren Leberzellschädigung parallel. Nicht alle Prozesse, die nach dem bioptischen Befund als floride bezeichnet werden, sind durch erhöhte Transaminasewerte gekennzeichnet.

Die Fettleber ist ein vorwiegend pathologisch -anatomisch definiertes Krankheitsbild mit nur spärlicher klinischer Symtomatik. In der normalen Leber findet sich bereits chemisch extrahierbares maskiertes Fett, das 2 - 4% des Feuchtgewichtes beträgt, mit den üblichen histologischen Methoden jedoch nicht nachweisbar ist. Fettablagerungen in der Leber, die den Schwellenwert von 3-4% überschreiten, werden allgemein als pathologisch bezeichnet. Nach Altmann treten sie bei alkoholischer Genese anfangs meist in kleinen Tropfen auf und finden sich zuerst in den Leberparenchymzellen, die an den sogenannten Blutpolen liegen. Schreitet die Verfettung fort, dann betrifft sie im Gegensatz zum peripheren Verfettungstyp, der Toxinämie, regelmäßig das Läppchenzentrum. Diese Lokalisation weist unter anderem auch die Verfettung beim Diabetes mellitus und bei der Fehlernährung auf. Bei Zunahme der Verfettung vereinigen sich die kleinen Tropfen zu großen und nehmen so das ganze Zytoplasma der Leberzelle ein. Durch Einreißen der trennenden Zellmembranen und Zusammenfließen großer Tropfen entstehen schließlich Fettzysten. Von klinischer Bedeutung sind nur die grobtropfige zonale Verfettung, bei der Teile des Läppchens betroffen sind oder die diffuse Verfettung, bei der die meisten Leberzellen Fetttropfen enthalten.

Ein ätiologisch wichtiger Faktor für die Entstehung einer Leberverfettung ist der Alkohol. Lieber und Schmid konnten erst in jüngster Zeit die Zusammenhänge klären. Bei der Oxydation des Alkohols wird Wasserstoff freigesetzt, der das Diphosphorpyridinnukleotid (DPN) zu DPNH reduziert. Die Reoxydation des DPNH zu DPN wird im Zytoplasma der Leberzelle vor allem dadurch gewährleistet, daß der Wasserstoff beim Aufbau des anfallenden Acetyl-Coenzym A zu Fettsäuren Verwendung findet. Die Art der alkoholischen Getränke soll von geringerer Bedeutung sein als Menge, Stetigkeit und Dauer des Alkoholabusus.

Auch der Eiweiß- und Vitaminmangel wird als wichtige Ursache für eine Leberverfettung angesehen.
Connor, Best sowie Hartmann und Mitarbeiter stellten tierexperimentell fest, daß erst dann eine intrazelluläre Fettanhäufung eintritt, wenn neben dem Alkohol eine eiweißarme und damit cholinarme Kost verabreicht wird. Neben Cholin spielen noch Methionin, Äthanolamin und Inosit eine sehr wichtige Rolle in der Phosphatidsynthese, die dem Fettabbau im intermediären Stoffwechsel dient. Nach Hartmann ist die Rolle des Lipocaic beim Fettstoffwechsel noch ungeklärt.

Andere Ursachen für die Entstehung einer Fettleber sind Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus, essentielle Hyperlipämie. Die Häufigkeit der diabetischen Fettleber liegt zwischen 2o und 5o%.

Jatrogen können Fettlebererkrankungen durch Behandlung mit Tuberkulostatika und Cortisonderivaten entstehen.

Bei den idiopathischen Fettlebern ist eine eigentliche Ursache nicht zu eruieren.

Die klinische Bedeutung der Leberverfettung resultiert aus den Kenntnissen über die Entwicklung der Zirrhosen, die in den letzten Jahren gewonnen wurden. Schon Rokitansky sah 1849 eine chronische Leberverfettung als mögliche Vorstufe einer Zirrhose an, die meisten Autoren schließen sich heute dieser Meinung an. Gustav von Bergmann faßte die Fettleber überhaupt als Zwischenstadium zwischen der latenten Hepatopathie und der Zirrhose auf. Die Übergänge von der Fettleber zur Zirrhose beschrieb Thaler an einem großen Sektionsmaterial. Über den vermutlichen Übergang der Verfettung in die Zirrhose hat Hartroft bemerkenswerte histologische Beobachtungen gemacht. Er konnte die Feststellung von Himsworth, daß die Fibrose der Verfettung schrittweise folgt, bestätigen.

Die Laboratoriumsdiagnostik ist bei Fettleberpatienten weniger signifikant als bei der Gruppe der Zirrhosen und chronischen Hepatitiden.

Böttner und Reinecke erkennen wie die meisten Autoren dem Bromthaleintest die größte Aussagefähigkeit zu. In 33% ihrer 122 Fälle war dieser mehr oder weniger deutlich erhöht, wobei sich eine Parallelität zum Schweregrad der Leberverfettung ergab. Eine deutliche Dysproteinämie mit stärkerer Vermehrung der Gamma-Globuline fanden sie nur in 8 Fällen, bei denen ein Übergang in ein progredientes Stadium mit Entzündung und Zirrhose bestand. Die Serumtransaminasen waren bei den leichten und mittelgradigen Verfettungen allenfalls gering erhöht. Bei 22 schweren Fällen von Verfettung bestand 8mal eine deutlich erhöhte Fermentaktivität als Ausdruck zusätzlicher nekrobiotischer Vorgänge.

Nach Thaler ist die Hepatomegalie das häufigste objektive Symptom einer Fettleber. Er konnte sie in 69 von 81 Fällen nachweisen. Der Leberrand war meist zwei bis drei Querfinger, nicht selten aber auch handbreit unter dem rechten Rippenbogen tastbar. Er kann stumpf und teigig fest, oft aber auch hart und scharf erscheinen, so daß man fälschlicherweise an eine Zirrhose denkt. Laboratoriumsmäßige Abweichungen zeigten 63 seiner 81 Patienten, also ein sehr hoher Prozentsatz. Die meisten positiven Resultate erhielt er mit der Bromsulfaleinclearence und zwar nicht weniger als 7o%. Aber auch die anderen gebräuchlichen Tests fielen in 2o-4o% seiner Fälle pathologisch aus, wenn auch der Großteil der positiven Laboratoriumsbefunde nur wenig jenseits der oberen Normgrenze lag.
Thaler weist auch auf die häufige Erhöhung des Serumbilirubinspiegels hin (4o% der Fettlebern), die in einzelnen Fällen bis zum Auftreten eines manifesten Ikterus reichte. Er sieht darin Anzeichen einer komplizierenden, nekrotisierenden "Fettleberhepatitis". Die Transaminasen waren bei gleichzeitiger Fettleberhepatitis stets erhöht.

Die Leberfunktionsdiagnostik ergibt nach Siede eine recht charakteristische Konstellation bei der Fettleber. Er fand eine pathologische Bromsulfaleinretention bei normalen Eiweißlabilitätstests und völlig regelrechter Verteilung der Eiweißfraktionen bei der Elektrophorese. Manchmal war im Pherogramm als einzige Veränderung eine Beta-Globulinzunahme festzustellen. Wenn bei einer Fettlebererkrankung die Gamma-Globuline ansteigen und die Eiweißlabilitätstests positiv werden, so sind nach seiner Ansicht diese Befunde stets als Zeichen einer sekundären mesenchymalen Reaktion zu betrachten. Von den Serumfermenten waren die SGPT und die SGOT in der Regel nicht erhöht, nur bei Alkoholikern nach größeren Exzessen vorübergehend gesteigert. Etwa bei einem Viertel aller Fettleberfälle bestand ein geringgradiger Ikterus, dabei kann im Serum sowohl nur das freie als auch vorwiegend das konjugierte Bilirubin erhöht sein.

Nach Wewalka ist die klinische Symptomatik der Fettleber spärlich. Im allgemeinen klagen die Patienten über uncharakteristische Oberbauchbeschwerden, Völlegefühl, Blähungen und Fettunverträglichkeit. Das Serumbilirubin fand der Autor geringgradig erhöht, jedoch selten über 4 mg%. Die Bromsulfaleinbelastung ergab in 40-50% der Fettlebern eine pathologische Retention, jedoch meist nur im mäßigen Grade. Retentionen über 20% waren selten. Serumeiweißveränderungen sind im Gegensatz zu anderen Leberkrankheiten äußerst spärlich, Serumflockungsproben wie Takata und Thymol nur selten positiv. Erst bei Auftreten eines zirrhotischen Umbaues werden diese Proben pathologisch.

Nach Hartsock und Fisher ergibt unter den Funktionsproben bei der Leberverfettung lediglich der Bromsulfaleintest einen verläßlichen pathologischen Befund ohne strenge Korrelation zum histologischen Ergebnis. Ein gewisser Zusammenhang zwischen der Stärke der Verfettung und dem Fortschreiten der periportalen Fibrose erscheint den Autoren möglich.

Nach Kalk und Wildhirt ist der Ausfall der Funktionsproben von dem Stadium der Fettlebererkrankung abhängig. Im Anfangsstadium findet sich allenfalls eine pathologische Bromsulfaleinprobe, später eine Serumbilirubinerhöhung. Zu Verschiebungen der Serumeiweißkörper kommt es erst bei sekundärer Reaktion des Mesenchyms im Stadium II. Auch Wuhrmann, Küchmeister und Voigt fanden bei der unkomplizierten Fettleber einen normalen Serumeiweißgehalt sowie eine regelrechte Verteilung der einzelnen Eiweißfraktionen.
Kalk und Wildhirt fanden in 32% der Fälle pathologische Eiweißlabilitätsteste und Elektrophoresen, die Bromsulfaleinprobe fiel in weiteren 16% krankhaft aus, sodaß die Autoren mit allen Leberfunktionsproben zusammen bei 48% der Fettleberpatienten eine Störung der Leberfunktion nachweisen konnten, d.h. über die Hälfte aller Fettlebern zeigte keinerlei funktionelle Ausfallserscheinungen. Das Serumbilirubin war oft leicht erhöht mit Werten zwischen 1,5 und 4,o mg%. Nach Kalk und Wildhirt ergibt sich somit für die Fettleber eine typische Funktionskonstellation: Normale Labilitätstests, oft leichte Bilirubinerhöhung und pathologische Bromsulfaleinprobe.

Popper und Schaffner stellten in einer Übersicht von über 2oo Fettlebern bei Alkoholikern fest, daß der Bromthaleintest in 7o% der Fälle ansteigt, während die Gamma-Globuline nur leicht erhöht sind. Der Thymoltrübungstest stieg nur in 2o% an. Die Serumfermente blieben unverändert.

Lindner fand bei stärker ausgeprägter Fettleber erhöhte Transaminasewerte in einem Bereich zwischen 5o und 1oo ME.

Obwohl die Funktionsprüfungen der Leber in den letzten Jahren weiter angestiegen sind und ausgebaut wurden, so läßt sich jedoch ein hoher Prozentsatz von Lebererkrankungen durch sie nicht erfassen, wie die Literaturangaben beweisen.

Nach Beyreder und Rieder weisen auch bei den diffusen Leberkrankheiten annähernd ein Drittel der Fälle negative oder uncharakteristische Funktionsproben auf; bei der Cholangiolitis, der Steatose und den umschriebenen Leberveränderungen lassen sie sogar in mehr als der Hälfte der Fälle im Stich. Nach Kalk und Wildhirt sind die Leberfunktionsproben bei der chronischen Hepatitis in 26,5% der Fälle, bei der kompensierten Leberzirrhose in 13% der Fälle und bei der Fettleber in 52% der Fälle normal.
In Anbetracht dessen ist die direkte Besichtigung des Organs zur klaren Beurteilung des Krankheitsbildes unentbehrlich. Hierfür stehen die Laparoskopie mit gezielter Leberpunktion zur Verfügung. Viele Untersucher führen die Leberbiopsie blind durch, doch sind mit der Laparoskopie und gleichzeitiger gezielter Punktion die besseren Ergebnisse zu erzielen.

Bereits 1901 wurde von Kelling die Laparoskopie als diagnostische Methode angegeben und in den späteren Jahren von Jacobaeus, Caroli, Henning, Kalk, Ruddock, K.E.A. Schmidt und anderen ausgebaut und allgemein in die klinische Diagnostik eingeführt.
Die Blindpunktion, heute fast ausschließlich in den USA unter der Bezeichnung "Nadelbiopsie" geübt (Hoagland und Gill), desgleichen in England und in den romanischen Ländern (Terry, Sherlock) wurde zuerst von Bingel 1923 vorgenommen und systematisch durchgeführt. Er berichtet über mehr als 2% Todesfälle, woraufhin die Methode keine größere Verbreitung fand.
Erst durch die Arbeiten von Roholm, Iversen und Frarup fand die Blindpunktion Anerkennung und wurde 1939 erneut in die Diagnostik aufgenommen. Trotzdem sind die warnenden Stimmen vor der Blindpunktion wegen der damit verbundenen Gefahren und der hohen Versagerquote nie verstummt.
Seitdem die Laparoskopie besonders von deutschen Experten wie Kalk, Henning, Siede, routinemäßig in der Leberdiagnostik angewendet wird, ist die blinde Punktion immer mehr in den Hintergrund getreten. Ausschlaggebend waren vor allem die Gefahren, die mit der Blindpunktion verbunden sind und die auch von Weller und Lepp nicht bestritten werden können :

Nachblutung aus der Punktionsstelle, Anstechen von Nachbarorganen wie Gallenblase, Colon, Niere; Komplikationen von Seiten der Pleura; Anstechen eines varikös erweiterten Lebergefäßes mit nachfolgender galliger Peritonitis.
Erst die Sekundenbiopsie nach Menghini, eine den Patienten kaum belästigende, mit einem sehr geringen Risiko behaftete Methode, engte die Indikation zur Laparoskopie ein. Selbst der Verschlußikterus stellt bei Anwendung der 1 mm - Nadel nur eine relative Kontraindikation dar.
Der Gefahr der Nachblutung kann durch Bestimmung der Gerinnungsverhältnisse (Blutungs- und Gerinnungszeit, Thrombocyten, Prothrombinzeit) vor der Untersuchung, die über 50% liegen müssen, begegnet werden.

Strik berichtet über gute Ergebnisse mit der Menghini-Punktion bei funktioneller Hyperbilirubinämie, Fettleber und chronischer Hepatitis.

Kühn, Koch, Lang und Kaiser bevorzugen die Laparoskopie mit gezielter Punktion.
Die Laparoskopie hat folgende Vorteile:

a) Freies Überblicken der Peritonaealhöhle und Studium des makroskopischen Leberbildes
b) Möglichkeit der Besichtigung von Nachbarorganen wie Gallenblase, Milz, kleine Kurvatur des Magens
c) Punktion unter Sicht des Auges aus einer Stelle der Leber, die krankhaft verändert ist oder verdächtig erscheint
d) Vergleich zwischen makroskopischem Leberbild und histologischem Befund.

Nach Siede ist bei folgenden Situationen von der Leberbiopsie eine entscheidende Förderung der Diagnostik zu erwarten:

1. Bei akuter Gelbsucht, wenn mit den klinischen und biochemischen Untersuchungsmethoden keine sichere Abklärung zwischen mechanischer und hepatozellulärer Genese des Ikterus zu erreichen ist.

Eine Probelaparotomie bedeutet bei eventuell vorliegender Hepatitis eine erhebliche Belastung für die Leberzellfunktion, dagegen ist die Laparoskopie mit gezielter Punktion auch bei schwerster Gelbsucht ein völlig harmloser Eingriff. Von der Blindpunktion ist bei der Differentialdiagnose zwischen Verschluß- und Parenchymikterus abzuraten, weil hierfür die Beurteilung des Füllungszustandes der Gallenblase außerordentlich wichtig ist. Zudem ist die Blindpunktion bei Stauung im Gallenwegssystem wegen der Möglichkeit der Entstehung einer galligen Peritonitis ein gefährlicher Eingriff.

2. Bei nicht glatt abheilender Virushepatitis klärt die Laparoskopie mit gezielter Punktion die Frage, ob es sich nur um eine verzögert abheilende, nicht weiter behandlungsbedürftige Hepatitis handelt oder ob bereits eine floride chronische Hepatitis vorliegt. Bei der chronischen Hepatitis besteht außerdem oft eine erhebliche Diskrepanz zwischen dem meist guten subjektiven Befinden, den Laborergebnissen und dem histologischen Bild. Die Schwere und Progredienz dieser Krankheit läßt sich meist nur durch die bioptische Untersuchung beurteilen.
3. Bei Leberzirrhose klärt die gezielte Leberpunktion die Frage, welche Art, welches Stadium und welcher Aktivitätsgrad der Zirrhose vorliegt. Außerdem gestattet die Laparoskopie eine Beurteilung der Pfortaderstauung und des Kollateralkreislaufes. In vielen Fällen mit unsicherem Tastbefund oder fraglichem Ausfall der Leberfunktionstests kann bei klinischem Verdacht auf eine Leberzirrhose die Diagnose oft durch eine Laparoskopie mit gezielter Punktion gesichert werden.

4. Die Fettleber gehört zu den Lebererkrankungen, die klinisch schwer, histologisch aber leicht diagnostiziert werden kann. Der geübte Untersucher erkennt eine diffuse oder partielle Verfettung häufig schon makroskopisch entweder durch eine gleichmäßige gelblich-rote Farbe oder fleckförmige gelbliche Verfärbung der Leber. Da sich aus einer Fettleber eine Zirrhose entwickeln kann, ist die Erkennung dieser Leberveränderung von besonderer Bedeutung für die Therapie. Bei einem Teil der Fälle läßt sich durch intensive Behandlung eine Rückbildung der Verfettung erreichen.
5. Auch die Fälle von funktioneller Hyperbilirubinämie (Meulengracht-Syndrom, posthepatitische Hyperbilirubinämie, familiäre Hyperbilirubinämien) sind nach Siede nicht selten Gegenstand der Leberbiopsie, weil die Abtrennung solcher Zustände von chronischen Hepatitiden und Zirrhosen auf Grund der klinischen Untersuchung oft nicht mit ausreichender Sicherheit möglich ist.
6. Bei lokalisierten Leberprozessen (grobe Knoten einer Zirrhose, Tumoren, Zysten, Tuberkulome, Gummen) kann durch gezielte Gewebsentnahme aus den makroskopisch verdächtigen Stellen histologisch eine Klärung herbeigeführt werden.
7. Als eine letzte Indikation zur Leberbiopsie erwähnt Siede den pathologischen Lebertest oder einen pathologischen Tastbefund, die unabhängig voneinander bestehen können. Bei solchen Kranken gilt es zu klären, ob überhaupt eine Leberkrankheit vorliegt.

Um die Frage nach dem diagnostischen Wert der Laparoskopie beantworten zu können, haben viele Autoren laparoskopische und histologische Vergleichsuntersuchungen durchgeführt.

Kalk berichtete 1948 bei einer Übersicht über 503 Laparoskopien, daß in 9% die Untersuchung nicht zu einer diagnostischen Klärung führte.

Böttner und Brühl konnten unter 282 Laparoskopien in 1o% die Diagnose nicht stellen.

Stiefel hatte unter 212 Fällen 11 Fehldiagnosen, also rund 12%.

Wildhirt fand im Krankengut der Kalk'schen Klinik von 45o1 gezielten Leberpunktionen bei 256 Fällen Diskrepanzen zwischen makroskopischem und mikroskopischem Befund. Davon übertraf das makroskopische Ergebnis den histologischen Befund 84mal, während eine falsche oder unzureichende makroskopische Diagnose 172mal gestellt wurde. Bei der makroskopischen Fehlbeurteilung stand die Fettleber mit 73 Fällen an der Spitze, es folgten die chronische Hepatitis mit 39 Fällen und die Zirrhosen mit 18 Fällen, darunter 5 cholangitische Zirrhosen.

Keil, Landis, Gross und Corcoran führten vergleichende laparoskopische und histologische Untersuchungen an 135 Patienten durch. In 74% der Fälle stimmten makroskopischer und histologischer Leberbefund überein, die 26% Abweichungen verteilen sich auf Metastasenleber, Leberverfettung und maligne Aussaat.

Trutschel fand bei 4oo laparoskopischen und histologischen Untersuchungen in 12,2% der Fälle eine Abweichung zwischen beiden diagnostischen Verfahren. Auch in seinem Krankengut bestehen bei der Fettleber die häufigsten Diskrepanzen.

Mangold konnte unter 58 Fällen von Leber- und Milzvergrößerung die Laparoskopie nur 24mal die Diagnose stellen, während in 29 Fällen die Diagnose durch die Histologie korrigiert wurde.

Aronson und Parker berichten über 169 Laparoskopien in drei Jahren, davon wurden 86 Untersuchungen näher analysiert. Die Hauptindikation waren überwiegend hepatobiliäre Erkrankungen. Die klinische Diagnose wurde in 76% bestätigt, in 18% korrigiert. Demnach steigert die Laparoskopie die Genauigkeit der Diagnose von 76% auf 94%.

Die Verfolgung der Entwicklung einer portalen Stauung ist bei Leberkrankheiten aus prognostischen Gründen außerordentlich wichtig. Einer Blutstauung im Pfortadersystem kann ein Hindernis innerhalb oder außerhalb der Leber zugrunde liegen.
Bei dem intrahepatischen Block handelt es sich meist um eine Leberzirrhose mit Einengung der Pfortaderstrombahn innerhalb der Leber durch den bindegewebigen Umbau.
Kalk berichtet über 8o% Zirrhosen als Ursache einer intrahepatischen Blockbildung, in 7% waren es Narbenlebern.
Nach Wanke und Eufinger sind die Zirrhosen mit 95,1% beteiligt. Damit stimmen auch die meisten Angaben aus internen Kliniken und pathologischen Instituten überein.
Bei der portalen Stauung durch intrahepatisch bedingte Faktoren ist es auffallend, daß vorübergehende aber deutlich sichtbare Stauungen nicht nur bei Zirrhosen und Narbenlebern, sondern auch bei chronischer Hepatitis, Fettleber und Fibrose vorkommen können (Wildhirt).
Der intrahepatisch bedingten Pfortadersperre stehen zwei Formen des extrahepatisch verursachten Hochdrucks gegenüber:

a) Ein prähepatischer Block kann sich beim Erwachsenen nach Pfortaderthrombose infolge fortgeleiteter entzündlicher Prozesse aus der Umgebung der Pfortader ausbilden oder beim Kind durch angeborene Stenose der Pfortader (Cruveilhier-Baumgarten) entstehen.
b) Der posthepatische Block wird durch eine Gefäßeinengung im venösen Abflußgebiet der Leber (Vena hepatica, Vena cava inferior) verursacht. Im ausländischen Schrifttum wird das Krankheitsbild der Lebervenenthrombose als Budd-Chiari-Syndrom bezeichnet, während Kalk bei der Endophlebitis hepatica obliterans von der eigentlichen "Chiarischen Krankheit" spricht.

Die genannten Ursachen des extrahepatischen Pfortaderhochdrucks sind nach **Welch** in 1o-15%, nach Wanke und Eufinger (Sektionsmaterial) in 1,2% und nach Kalk in knapp 4% aller Fälle vorhanden.
Voßschulte hatte in seinem Krankengut 46% extrahepatisch bedingte Hochdruckfälle.

Die Einengung der intrahepatischen Strombahn, sei es entzündlich durch Ausbildung zellulär-infiltrativer Veränderungen oder durch bindegewebige Umbauvorgänge der Zirrhose, führt zu einem intrahepatischen Druckanstieg mit Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit und portaler Stase. Stark ausgebildete Kollateralgefäße versuchen das Blut unter Umgehung der Leber den Venen des großen Körperkreislaufs zuzuführen. Dieser Selbstheilungsversuch des Körpers führt sehr häufig zu einer der Hauptkomplikationen des Pfortaderhochdrucks, der Ösophagusvarizenbildung mit der Gefahr starker Blutungen.

Die Lokalisation des Hindernisses, durch welches die portale Hypertension hervorgerufen wird, konnte bis vor kurzer Zeit nur auf Grund klinischer Symptome (Meteorismus, Ascites, Hypersplenie) und durch Leberfunktionsprüfungen mit mehr oder weniger großer Sicherheit ermittelt werden.
Mit der Laparoskopie kann eine Stauung der venösen Gefäße an der großen Magenkurvatur, im Ligamentum teres oder im Peritonaeum parietale festgestellt werden. Sie ist daher eine relativ sichere Methode zur Differenzierung der beiden Hochdruckformen. Dagegen ist eine genaue Lokalisation des extrahepatischen Verschlusses in präoder posthepatisch mit der Laparoskopie allein nicht zu erreichen.

Allein die Portographie erlaubt mit ausreichender Sicherheit eine Lokalisation der Obstruktion im Pfortaderverlauf.

Bei Laparotomien gelang es bereits im Jahre 1950, mit Hilfe eines in die Vena portae injizierten Kontrastmittels, das Netzwerk der Pfortader auf Röntgenaufnahmen sichtbar zu machen. Diese Methode hat sich jedoch wegen ihrer Umständlichkeit nicht durchgesetzt. Nach erfolgreichen Tierexperimenten an Hunden, die Abeatici und Campi 1951 durchführten, wurde die perkutane Kontrastmittelinjektion in die Milz am Menschen zum ersten Male im gleichen Jahr von Leger und anderen beschrieben. Diese Methode fand dann sowohl für morphologische Studien als auch für die Untersuchung der Hämodynamik des Pfortadersystems immer größere Verbreitung (Cacciari; Rösch; Anacker und Mitarbeiter; Atkinson, Barnett, Sherlock und Steiner; Bergstrand und Ekman; Boulvin, Chevalier, Gallus und Nagel; Panke, Bradley, Moreno, Ruzicka und Rousselot; Turner, Sherlock und Steiner).
Sotgiu führte 1952 als Bezeichung für diese Methode den Name Splenoportographie ein.

Wannagat wendet seit 1954 die laparoskopische Splenoportographie an, nachdem Rösch und andere Autoren auf die Gefahren der blinden perkutanen transperitonaealen Milzpunktion (erhebliche Blutungen, Gefahr des Anstechens milzfremder Hohlräume) hingewiesen haben. Nach Milzpunktion wird vor Kontrastmittelinjektion der intrasplenische Druckwert bestimmt, eine Methode, die von Atkinson und Sherlock angegeben wurde. Unblutige Druckmeßverfahren wie die "enterale Azetylen-Resorptionszeit" nach Henning, Demling und Kinzlmeier haben sich wegen ihrer Unsicherheit nicht bewährt. Dagegen erlaubt die Strömungsgeschwindigkeit im Rahmen der Splenoportographie (Atkinson, Barnett, Sherlock und Steiner) gewisse Rückschlüsse auf das Vorliegen eines Pfortaderhochdrucks.

Während beim Gesunden die Strömungsgeschwindigkeit etwa 18 cm/sec beträgt, ist sie beim chronischen Pfortaderhochdruck mit 1o cm/sec verlangsamt. Eine Stauung im Pfortadersystem kann sich nach Bergstrand auf verschiedene Weise im Splenoportogramm zeigen:

a) Kontrastmittelfüllung von Kollateralgefäßen
b) Verminderte Strömungsgeschwindigkeit
c) Gefäßdilatation

Der Übertritt des Kontrastmittels in Kollateralgefäße ist das sicherste Zeichen und kommt in fast allen Fällen von Pfortaderstauung vor. Dagegen bestehen keine Beziehungen zwischen dem Grad des Pfortaderhochdrucks und dem röntgenologisch feststellbaren Ausmaß der Kollateralzirkulation. Diese Diskrepanz beruht teils darauf, daß bei der Splenoportographie nicht alle Kollateralgefäße gefüllt werden und teils darauf, daß das Ausmaß der Kollateralzirkulation von Grad und Lage des Hindernisses sowie von der Dauer der Stauung abhängt. Es kann also ein Pfortaderhochdruck ohne nachweisbaren Kollateralkreislauf vorhanden sein, wenn der Hochdruck erst kurze Zeit besteht. Weisen Fälle mit gut entwickelter Kollateralzirkulation einen pathologisch erhöhten Druck auf, so ist dies ein Zeichen dafür, daß die Umgehungsgefäße nicht imstande sind, die Stauung erfolgreich abzuleiten(Bergstrand). Oftmals führen jedoch ausgeprägte Anastomosen als Zeichen der Entlastung zu einer Pfortaderdrucksenkung, die Werte werden normal bis erniedrigt gefunden (Wannagat). Der Nachweis einer Kollateralkreislaufbildung im Splenoportogramm beweist also noch keine portale Hypertonie, die Bestimmung des Milzinnendruckes ist zur Sicherung der Diagnose unerläßlich.

Sherlock gibt bei 77 Fällen von portaler Zirrhose einen Mittelwert von 23,6 mm Hg an, bei 7 Fällen von biliärer Zirrhose einen Mittelwert von 23,1 mm Hg. Die Hepatitiden zeigen im Material von Wannagat einen Durchschnittswert von 87 mm H20 (94 Fälle mit einer Schwankungsbreite von 53 - 192 mm H_2O), die Zirrhosen einen Durchschnittswert von 155 mm H_2O (48 Fälle mit einer Schwankungsbreite von 58 - 37o mm H_2O). Bevor jedoch im Splenoportogramm extrahepatisch Stasezeichen und Umgehungsgefäße sichtbar werden, muß es zu einer Änderung der intrahepatischen Gefäßstruktur gekommen sein.

McIndoe gab 1928 die klassische Beschreibung der bei Leberzirrhose auftretenden Gefäßveränderungen. Er wies auf die ausgesprochene Verkleinerung des Gefäßbaumes mit unregelmäßigen Verengungen und Verlagerungen der größeren Äste hin.

Daniel und Reynell haben ähnliche Veränderungen bei Ratten mit experimenteller Zirrhose beobachtet.

McIndoe und Popper konnten an Korrosionspräparaten aus zirrhotischen Lebern auch intrahepatische Verbindungen zwischen Pfortaderzweigen und Lebervenen feststellen, durch die das schon geschädigte Parenchym weiteren Schaden erleidet.

Nach Kelty, Baggenstoss und Butt kann der Gefäßverschluß bei Leberzirrhose auch durch Kompression der kleineren Pfortaderzweige durch Knötchen regenerierten Lebergewebes oder durch sekundäre Thromben verursacht werden.

Die Erfahrungen von Bergstrand gründen sich auf pathologisch-anatomisch gesicherte Fälle von Leberzirrhose. Im Splenoportogramm zeigten zwei Drittel seiner Fälle morphologische Veränderungen der intrahepatischen Pfortaderzweige. Die Veränderungen waren oft so weit fortgeschritten, daß sie einen Pfortaderhochdruck verursachten.

In den am weitesten fortgeschrittenen Fällen war die Leber klein, die Gefäße kurz und schmal mit auffallend unregelmäßigem Verlauf. In einem Drittel seiner Fälle war die intrahepatische Gefäßstruktur normal. In der Phase der Hepatographie beobachtete der Autor häufig eine schwache Kontrastmittelfüllung, weil der Leber durch die ausgebildeten Anastomosen ein Teil des Kontrastmittels entzogen wird. Aber auch in einigen Fällen ohne nachweisbare Kollateralzirkulation kam es zu einer auffallend schwachen Parenchymfüllung mit frühzeitiger Darstellung der Lebervenen. Diese Befunde sieht Bergstrand wahrscheinlich als die röntgenologischen Zeichen für die portovenösen intrahepatischen Verbindungen bei Leberzirrhose.

Ob bei Hepatitis oder Fettleber makroskopische Gefäßveränderungen auftreten, wird von vielen Autoren bezweifelt.

Mann, Wakin und Baggenstoss konnten keine intrahepatischen Veränderungen feststellen.

Nach Bergstrand ist bei der Beurteilung morphologischer Veränderungen im Splenoportogramm bei Patienten mit Hepatitis Vorsicht geboten wegen der relativ großen Variationsbreite des normalen Splenoportogramms. Durch die Schwellung der Leberzellen bei Hepatitis können sich verschiedene Areale der Leber langsamer mit Kontrastmittel füllen als andere.

Dagegen zeigte Wannagat an 2o4 Splenoportogrammen bei 168 Kranken, daß die laparoskopische Splenoportographie imstande ist, die Diagnostik der intrahepatischen Blockbildung weitgehend zu verbessern, ja in das eigentliche Frühstadium zu verlegen. Bei herdförmigen Leberveränderungen wie subakute Hepatitis, chronische Hepatitis, subakut-interstitielle Hepatitis, beobachtete er intrahepatisch eine unterschiedliche Kontrastmittelfüllung, Gefäßabbrüche sowie gefäßarme oder gefäßfreie Felder inmitten der zentralen Leberpartien. Dieses Bild "eines vom Sturm gepeitschten Herbstbaumes" ist nach seiner Ansicht typisch für extravasale Zellinfiltrate bei noch fortschreitender entzündlicher Infektion.

Hierher gehören alle Stadien der Hepatitis, sie sind einer entsprechenden Therapie noch zugänglich.
Bei herdförmigen bindegewebigen Umbauvorgängen im Sinne einer hepatitischen, noch fortschreitenden Zirrhose findet sich intrahepatisch eine Astarmut der Peripherie des Leberlappens, sowie eine Abnahme der Zahl der kleinen Zweige. Nur an den zentralen Stellen sieht man noch einige größere Gefäße mit eingeengter Lichtung, büschelförmig gestrecktem oder bogenähnlich gekrümmtem Verlauf.
Bei Überwiegen der narbigen Veränderungen (fortgeschrittene alte Zirrhose) sah der Autor vorwiegend eine Aststreckung mit parallelem Verlauf und Verjüngung zur Peripherie hin.

III. Material und Methodik

Das Beobachtungsgut am Sanatorium Fränkische Saale umfaßt 253 Patienten mit histologisch gesicherten Leberschäden, es schlüsselt sich wie folgt auf :

Stationäre Leberzirrhose	98 Fälle
Fortschreitende Leberzirrhose	7o Fälle
Leichte Leberverfettung	1o Fälle
Schwere Leberverfettung	17 Fälle
Floride chronische Hepatitis	31 Fälle
unspezifische Bindegewebsvermehrung	27 Fälle

Bei allen Patienten wurden generell folgende Untersuchungen durchgeführt :

1. Größenbestimmung der Leber durch Palpation
2. Takata-Reaktion in der Modifikation nach Mancke-Sommer
3. Thymoltrübungstest nach MacLagan in der Modifikation nach Reinhold
4. Papierelektrophorese
5. Bromthaleinretention (6o-Minutenwert)
6. Transaminasenbestimmung mit Hilfe des UV-Tests mit DPNH (Testkombination der Firma Boehringer Mannheim) nach Wroblewski und La Due
7. Serumbilirubinbestimmung nach Jendrassik und Cleghorn
8. Laparoskopie mit gezielter Leberpunktion
9. Milzdruckmessung
1o. Laparoskopische Splenoportographie.

Zur Einordnung der Untersuchungsergebnisse dient der vorliegende Wertigkeitsstufenplan :

1. Tastbefund

Leber bis Rippenbogen	= 0
Leber bis 2 QF unter RB ohne KV	= I
Leber bis 2 QF unter RB mit KV	= II
Leber ab 3 QF unter RB	= III

2. Takata-Reaktion

1oo - 8o mg%	= 0
7o - 6o mg%	= I
ab 5o mg%	= II

3. Thymoltrübungstest

0 - 4 MLE	= 0
4,1 - 7 MLE	= I
über 7 MLE	= II

4. Papierelektrophorese

Gamma-Globuline bis 22%	= 0
Gamma-Globuline bis 25%	= I
Gamma-Globuline über 25%	= II
Beta-Globuline über 14%	= III
Erhöhung aller Globuline	= IV

5. Bromthalein-Test

Retention bis o,3o mg% oder 5%	= 0
Retention bis o,5o mg% " 1o%	= I
Retention über o,5o mg%(über 1o%)	= II

Zeichenerklärung:

QF = Querfinger
RB = Rippenbogen
KV = Konsistenzvermehrung

6. Serumtransaminasen

SGOT und SGPT	bis	4o	WE/ml	= 0
SGOT und SGPT	41 -	8o	WE/ml	= I
SGOT und SGPT	81 -	4oo	WE/ml	= II
SGOT und SGPT	über	4oo	WE/ml	= III

7. Serumbilirubin

Bis	1,o	mg%	= 0
1,1 -	5,o	mg%	= I
5,1 -	1o,o	mg%	= II
1o,1 -	2o,o	mg%	= III
über	2o	mg%	= IV

8. Laparoskopie

Normaler makroskopischer Befund	= 0
Verdächtiger makroskopischer Befund	= I
Eindeutiger pathologischer makroskopischer Befund	= II

9. Milzdruck

Bis	15o	mm	H_2O	= 0
151 -	3oo	mm	H_2O	= I
über	3oo	mm	H_2O	= II

1o. Splenoportogramm

Normales Splenoportogramm	= 0
Intrahepatische Gefäßveränderungen im Sinne einer Blockbildung	= I
Extrahepatisch Kollateralkreislauf und Stasezeichen	= II
Intrahepatischer Block und Kollateralkreislauf	= III

Nach Absprache mit Herrn Dr. Klinge, Pathologisches Institut der Universität Würzburg (Direktor: Professor Dr. Altmann) wurden den Leberschäden folgende histologische Kriterien zugeordnet :

Stationäre Leberzirrhose:

a) Leberparenchymkomplexe aus dem Verband ausgeklammert und allseits von schmäleren oder breiteren Bindegewebslagen umgeben
b) scharfe Grenze zwischen Bindegewebe und Parenchym
c) keine entzündlichen Infiltrate
d) Sternzellen nicht oder gering vermehrt.

Fortschreitende Leberzirrhose:

a) Leberparenchymkomplexe aus dem Verband ausgeklammert und allseits von schmäleren oder breiteren Bindegewebslagen umgeben
b) schüttere Rundzellinfiltration der Periportalfelder, übergreifend auf die läppchenperipheren Epithelien
c) vereinzelt Zellnekrosen
d) Sternzellen geschwollen und diffus vermehrt.

Floride chronische Hepatitis:

a) Bindegewebsvermehrung in den Periportalfeldern und läppchenzentral
b) Rundzellinfiltrate in den Periportalfeldern
c) Grenze zwischen Bindegewebe und Parenchym verwaschen
d) Einzelzellnekrosen und Mesenchymaktivität.

Leichte Leberverfettung :

Einzelne oder mehrere Epithelien im Parenchymverband verfettet.

Schwere Leberverfettung oder Fettleber:

a) Die meisten Epithelien (8o-9o%) im Parenchymverband verfettet
b) beginnende mesenchymale Reaktion.

Unspezifische Bindegewebsvermehrung:

a) Kräftig kollagenfaserig verbreiterte Periportalfelder
b) Kollagenisierung der Gitterfasern in den inneren Läppchenabschnitten

IV. Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in Tabellenform und graphischen Darstellungen niedergelegt.

98 Fälle mit histologisch gesicherter stationärer Leberzirrhose

Durchgeführte Untersuchungen	Wertigkeitsstufen					
	0	I	II	III	IV	n.d.
Tastbefund	1o (1o,2%)	45(46%)	13(13,2%)	3o(3o,6%)		
Takata-Reaktion	4o (4o,8%)	32(32,6%)	26(26,6%)			
Thymoltrübung	63 (64,3%)	25(25,5%)	1o(1o,2%)			
Elektrophorese	24 (24,5%)	25(25,5%)	48(49%)	1(1,o%)		
Bromthalein	19 (21,6%)	22(25,o%)	47(53,4%)			1o
Transaminasen	62 (65,3%)	23(24,2%)	8(8,4%)	2(2,1%)		3
Serumbilirubin	62 (63,3%)	36(3o,7%)				
Laparoskopie	1 (1,o%)	2(2,1%)	95(96,9%)			
Milzdruck	17 (18,7%)	5o(54,9%)	24(26,4%)			7
Splenoportogramm	3o (3o,9%)	19(19,6%)	29(29,9%)	19(19,6%)		1

Zeichenerklärung

n.d. = nicht durchgeführt

7o Fälle mit histologisch gesicherter fortschreitender Leberzirrhose

Durchgeführte Untersuchungen	Wertigkeitsstufen					
	0	I	II	III	IV	n.d.
Tastbefund	5 (7,2%)	2o(28,5%)	18(25,7%)	27(38,6%)		
Takata-Reaktion	13 (18,6%)	9(12,8%)	48(68,6%)			
Thymoltrübung	19(27,1%)	23(32,9%)	28(4o%)			
Elektrophorese	7 (1o,o%)	6(8,6%)	54(77,1%)	1(1,4%)	2(2,9%)	
Bromthalein	3 (4,8%)	12(19,4%)	47(75,8%)			8
Transaminasen	11 (15,7%)	28(4o,o%)	3o(42,9%)	1(1,4%)		
Serumbilirubin	42 (6o,o%)	28(4o,o%)				
Laparoskopie		1(1,4%)	69(98,6%)			
Milzdruck	1o(14,3%)	36(51,4%)	24(34,3%)			
Splenoportogramm	23(32,9%)	3o(21,o%)	15(21,4%)	11(15,7%)		

31 Fälle mit histologisch gesicherter florider chronischer Hepatitis

Durchgeführte Untersuchungen	Wertigkeitsstufen					
	0	I	II	III	IV	n.d.
Tastbefund	3 (9,7%)	21(67,7%)	2 (6,5%)	5(16,1%)		
Takata-Reaktion	13(42,0%)	9(29,0%)	9(29,0%)			
Thymoltrübung	17(54,8%)	6(19,4%)	8(25,8%)			
Elektrophorese	7(22,6%)	4(12,9%)	17(54,8%)	2 (6,5%)	1(3,2%)	
Bromthalein	3(10,8%)	9(32,1%)	16(57,1%)			3
Transaminasen	8(25,8%)	8(25,8%)	14(45,2%)	1 (3,2%)		
Serumbilirubin	25(80,6%)	6(19,4%)				
Laparoskopie	5(16,1%)	4(12,9%)	22(71,0%)			
Milzdruck	12(38,7%)	16 (51,6%)	3(9,7%)			
Splenoportogramm	17(54,8%)	10(32,3%)	3(9,7%)	1 (3,2%)		

27 Fälle mit histologisch nachgewiesener unspezifischer Bindegewebsvermehrung

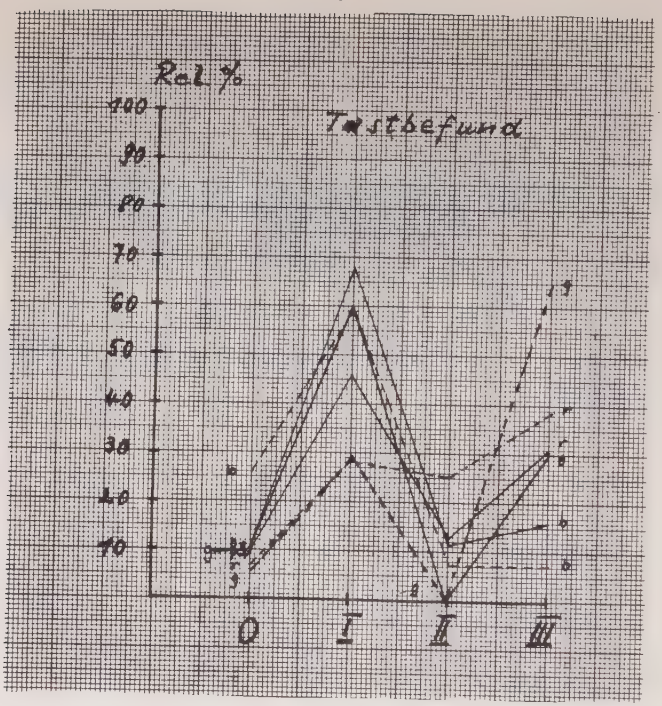
Durchgeführte Untersuchungen	Wertigkeitsstufen					
	0	I	II	III	IV	n.d.
Tastbefund	7(25,9%)	16(59,3%)	2 (7,4%)	2 (7,4%)		
Takata-Reaktion	18(66,7%)	6(22,2%)	3(11,1%)			
Thymolträbung	24(88,9%)	3(11,1%)				
Elektrophorese	12(44,4%)	9(33,3%)	5(18,6%)		1(3,7%)	
Bromthalein	1o(41,7%)	8(33,3%)	6(25,o%)			3
Transaminasen	22(81,5%)	3(11,1%)	2(7,4%)			
Serumbilirubin	16(59,3%)	1o(37,o%)	1(3,7%)			
Laproskopie	12(44,4%)		15(55,6%)			
Milzdruck	13(56,5%)	9(39,2%)	1 (4,3%)			4
Splenoportogramm	17(63,o%)	4(14,8%)	4(14,8%)	2(7,4%)		

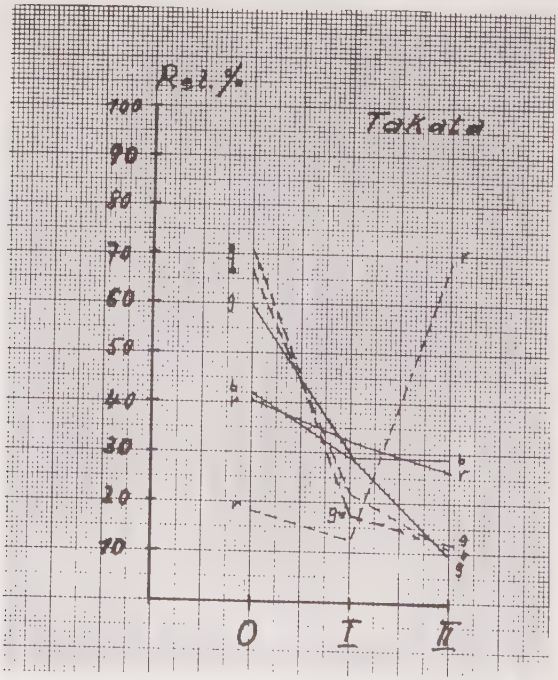
1o Fälle mit histologisch gesicherter leichter Leberverfettung

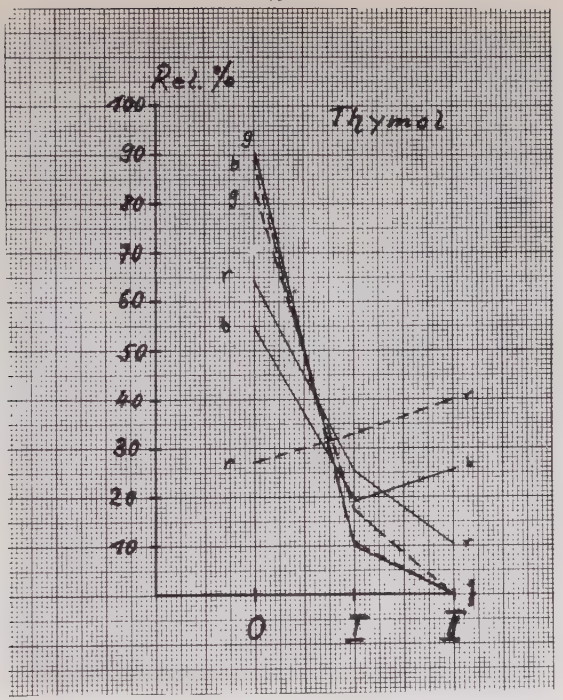
Durchgeführte Untersuchungen	Wertigkeitsstufen 0	I	II	III	IV	n.d.
Tastbefund	1	6	0	3		
Takata-Reaktion	6	3	1			
Thymoltrübung	9	1	0			
Elektrophorese	3	4	1	2		
Bromthalein	5	4	1			
Transaminasen	8	2				
Serumbilirubin	7	3				
Laparoskopie	7	1	2			
Milzdruck	4	6	0			
Splenoportogramm	8	1	1	0		

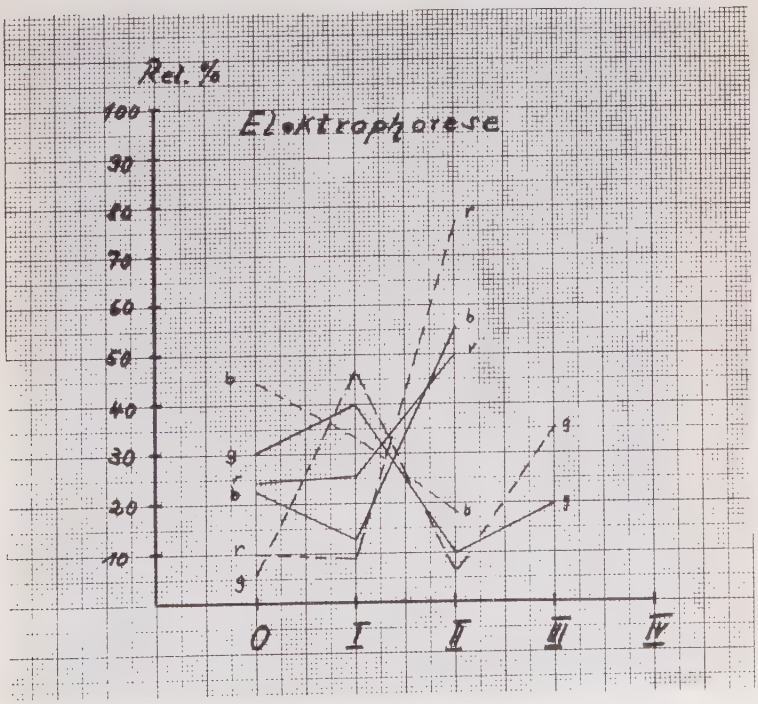
17 Fälle mit histologisch gesicherter schwerer Leberverfettung

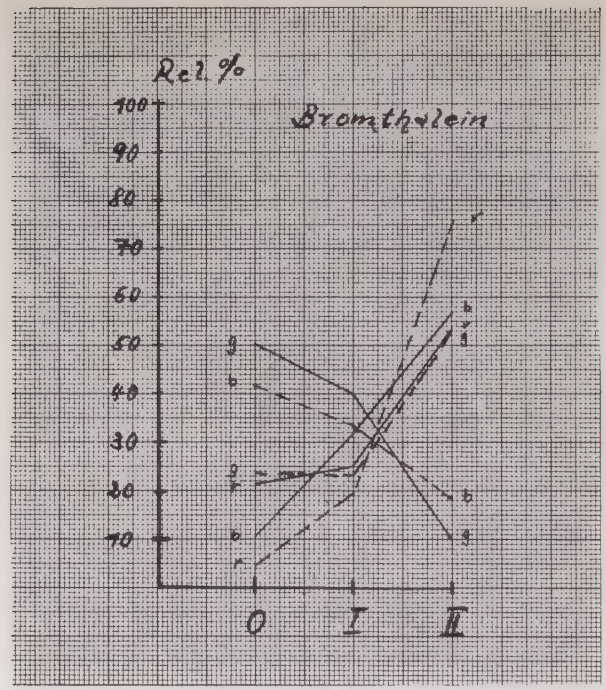
Durchgeführte Untersuchungen	Wertigkeitsstufen					
	0	I	II	III	IV	n.d.
Tastbefund	1	5	0	11		
Takata-Reaktion	12	3	2			
Thymoltrübung	14	3	0			
Elektrophorese	1	8	1	6	1	
Bromthalein	4	4	9			
Transaminasen	11	3	3			
Serumbilirubin	13	4				
Laparoskopie	3	3	11			
Milzdruck	1	14	2			
Splenoportogramm	1o	5	1	1		

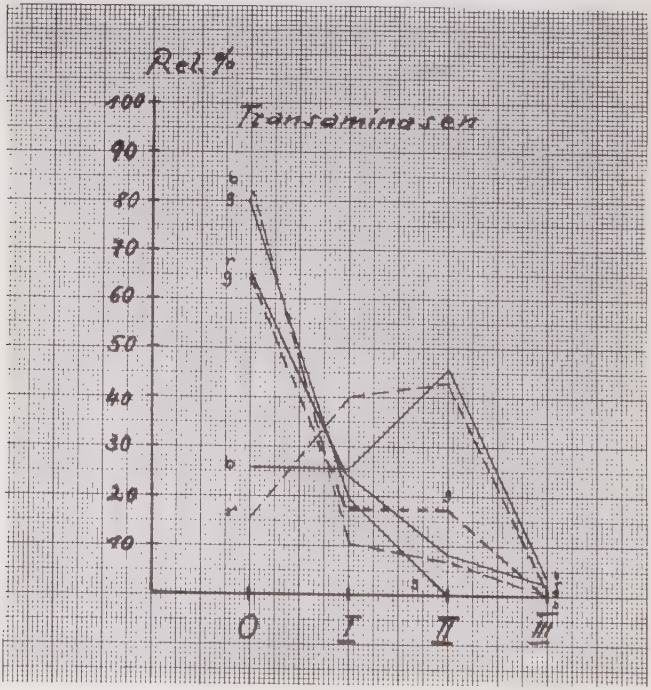

Rel. %
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
Testbefund
0
I
II
III

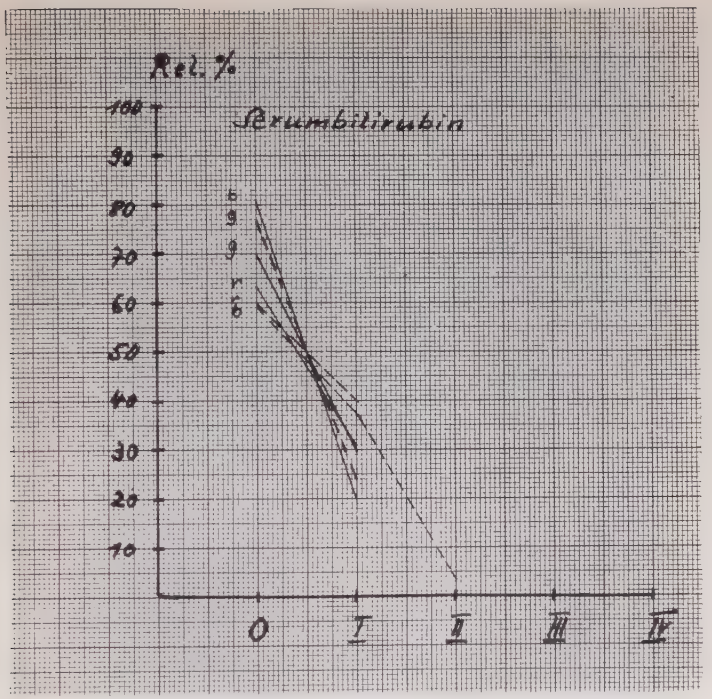

Rel. %
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
Takat
0
I
II

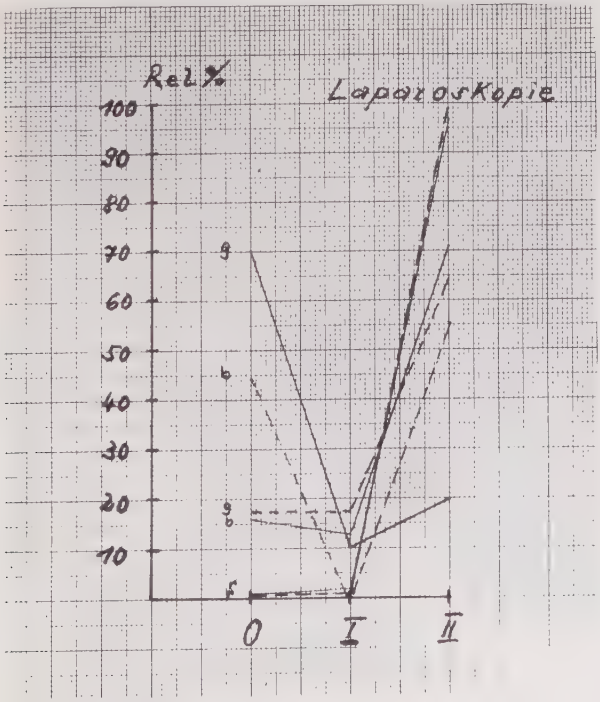

Rel. %
Thymol
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
I
II

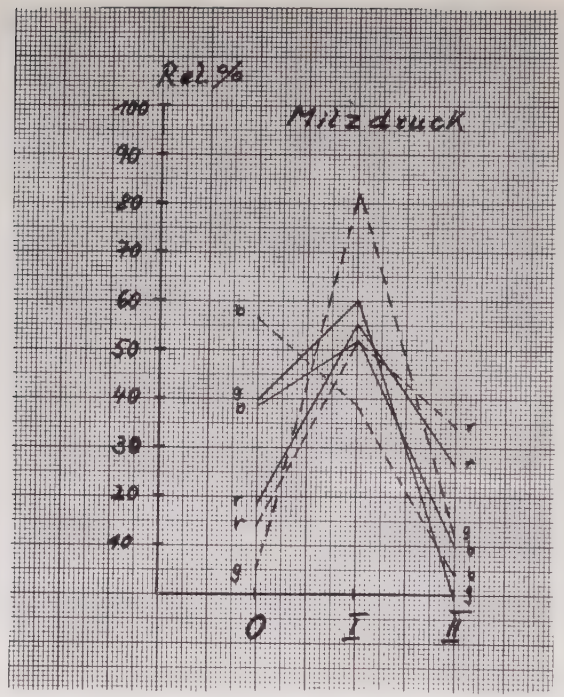

Rel. %
Elektrophorese
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
I
II
III
IV

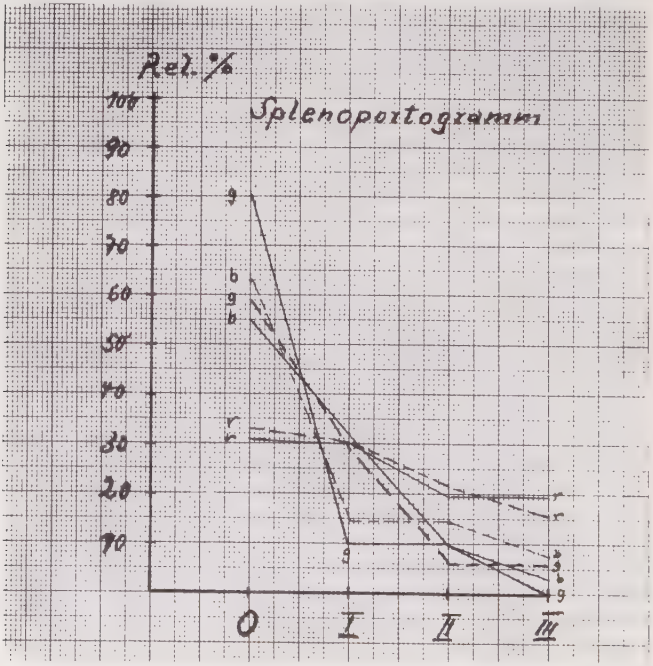

Rel. %
Bromthymolblau
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
I
II


Rel. %
Transaminasen
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
I
II
III


Rel. %
Serumbilirubin
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
I
II
III
IV


Rel. %
Laparoskopie
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
I
II


Rel.%
Milzdruck
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
I
II


Rel. %
Splenoportogramm
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
I
II
III

Zeichenerklärung :

Da die farbigen Kurvenlinien beim Druck schwarz erscheinen sin diese mit den Anfangsbuchstaben der Farben bezeichnet:

Stationäre Leberzirrhose	———————	r = rot
Fortschreitende Leberzirrhose	— — — — — — —	r = rot
Floride chronische Hepatitis	———————	b = blau
Schwere Leberverfettung	— — — — — — —	g = grün
Leichte Leberverfettung	———————	g = grün
Unspezifische Bindegewebsvermehrung	— — — — — —	b = blau

V. Diskussion

In der Gruppe der stationären und fortschreitenden Leberzirrhose sind von den durchgeführten Laborproben der Bromthaleintest und die Elektrophorese führend. 53,4% der stationären und 75,8% der fortschreitenden Leberzirrhosen weisen eine stark erhöhte Bromthaleinretention auf. Bei Addition mit den leicht pathologischen Werten steigen die Prozentzahlen auf 78,4 und 95,2 an.
Die Gamma-Globuline sind bei den stationären Zirrhosen in 49% der Fälle, bei den fortschreitenden Zirrhosen in 77,1% der Fälle über 25% erhöht.
Über ähnliche Ergebnisse berichten Böttner und Reinecke, Seidel und Reißmann sowie Bäumer, die auch bei Leberzirrhosen in durchschnittlich 7o% der Fälle eine pathologische Takata-Reaktion fanden. Dies können wir nur für die fortschreitenden Leberzirrhosen bestätigen, bei den stationären Leberzirrhosen war die Takata-Reaktion in 4o,8% der Fälle normal. Broicher stellte sogar nur bei 26,3% der Kranken eine pathologische Takata-Reaktion fest. Nach Nonnenbruch ist die Takata-Reaktion dagegen in mehr als zwei Drittel der Fälle positiv, eine Einteilung in stationäre und fortschreitende Leberzirrhosen hat der Autor nicht vorgenommen.
Nach Beyreder und Rieder liefert der Thymoltrübungstest zumeist genügend Anhaltspunkte für die Diagnose einer Lebererkrankung, auch Bäumer fand bei 87% der Zirrhosekranken einen positiven Thymoltest, Böttner und Reinecke bei 7o,3%.

In 64,3% unserer stationärer Leberzirrhosen war der Thymoltest negativ, lediglich bei den fortschreitenden Leberzirrhosen in 32,9% der Fälle leicht und in 4o% der Fälle stark pathologisch.
Vorrangig vor den Serumlabilitäts- und Leberfunktionsproben ist im Rahmen der klinischen Untersuchung die Palpation der Leber, die bei den stationären Leberzirrhosen in 3o,6%, bei den fortschreitenden Leberzirrhosen in 38,6% drei Querfinger und mehr vergrößert war. Außerdem konnte in den meisten Fällen eine Konsistenzvermehrung festgestellt werden.
Die Transaminasen waren bei den stationären Leberzirrhosen in 65,3% normal, in 24,2% fanden sich leicht erhöhte Enzymwerte bis 8o WE/ml. Auch Kühn; Boecker und Heinrich; von Oldershausen und Regoeczi; Bruns sowie Amelung konnten bei Zirrhosen nur diskrete Enzymveränderungen feststellen. Nicht selten treten enzymatische Zeichen erst bei entzündlichen und nekrotischen Schüben hervor. Dementsprechend lagen die Fermentaktivitäten bei der fortschreitenden Leberzirrhose in 42,9% der Fälle zwischen 81 WE/ml und 4oo WE/ml.
Das Serumbilirubin ist bei 3o bis 4o% aller Zirrhosekranken leicht erhöht, Werte über 5 mg% konnten wir nie beobachten. Der Durchschnittswert liegt zwischen 1,5 und 2,o mg%, damit stimmen die meisten Literaturangaben überein.

Die Diagnose einer stationären bzw. fortschreitenden Leberzirrhose konnte durch Laparoskopie in 96,9% bzw. 98,6% aller Fälle gestellt werden, nur in 1% übertraf das histologische Ergebnis den makroskopischen Befund.

Nach Kalk führte dagegen in 9% die Untersuchung nicht zu einer diagnostischen Klärung, Böttner und Brühl konnten in 1o% die Diagnose durch Laparoskopie nicht stellen, Stiefel hatte rund 12% Fehldiagnosen.
Als Zeichen einer Stauung im Pfortadersystem waren bei den Zirrhosen die Milzdruckwerte in über der Hälfte leicht, in etwa einem Drittel der Fälle stark erhöht.
Das Splenoportogramm zeigte bei 3o,9% der stationären und bei 32,9% der fortschreitenden Leberzirrhosen keine Veränderungen, in etwa einem Drittel der Fälle hatten sich extrahepatisch Kollateralkreisläufe ausgebildet. Bei 19,6% der stationären und 21% der fortschreitenden Leberzirrhosen bestanden morphologische Veränderungen der intrahepatischen Gefäße im Sinne einer Blockbildung; Umgehungsgefäße waren hier, wahrscheinlich infolge zu kurzer Dauer der Stauung, noch nicht entwickelt.

Auch in der Diagnostik der floriden chronischen Hepatitis stehen der Bromthaleintest und die Serumelektrophorese an der Spitze. Über die Hälfte aller Fälle zeigen eine stark erhöhte Bromthaleinretention und Gamma-Globulinerhöhungen über 25%. Damit stimmen auch die Mitteilungen von Mateer; Wuhrmann und Jasinski; Müting; Knedel; Beyreder und Rieder sowie anderer Autoren überein.
Der Feststellung von Mohnike, daß bei den chronischen Hepatitiden die Bromthaleinwerte im hochnormalen Bereich liegen, können wir uns nicht anschließen.
Gleichwertig mit den angegebenen biochemischen Untersuchungsmethoden ist der Tastbefund. Nur bei 9,7% der chronischen Hepatitiden war die Leber nicht vergrößert.

Im Vergleich zu Serumelektrophorese und Bromthaleintest fallen Takata-Reaktion und Thymoltrübung an Bedeutung stark ab. Im Gegensatz zu Hörder und Weinreich, die in den meisten Fällen von chronischer Hepatitis einen pathologischen Thymoltest fanden, steht unser Zahlenmaterial mit 54,8% negativer Resultate. Die Takata-Reaktion fiel in 42% normal aus.
Bei Gegenüberstellung mit den Zirrhosen fällt auf, daß die Leberfunktionsproben bei chronischer Hepatitis in einem höheren Prozentsatz normal ausfallen. Darauf hat auch Kalk hingewiesen.
In allen Fällen mit gesteigerten Transaminasen bestanden auch histologische Aktivitätszeichen. Die Werte lagen bei der floriden chronischen Hepatitis in 25,8% zwischen 41 und 8o WE/ml, in 45,2% zwischen 81 und 4oo WE/ml, durchschnittlich jedoch bei 15o WE/ml.
Leipold, Wüst und Schön geben für die chronische Hepatitis eine maximale Fermentaktivität von 15o IE/ml an.
Werte über 4oo WE/ml haben wir nur bei einem Patienten beobachtet.
Die Diagnose einer chronischen Hepatitis konnte laparoskopisch in 71% der Fälle gestellt werden, in 16,1% übertraf das histologische Ergebnis den makroskopischen Befund. In 12,9% wurde der makroskopische Verdacht histologisch bestätigt. Ähnliche Angaben machen Keil, Landis, Gross und Corcoran mit 74% Übereinstimmung zwischen makroskopischem und histologischem Leberbefund.
Die Milzdruckwerte sind infolge Einengung der intrahepatischen Strombahn durch Ausbildung entzündlicher zellulär-infiltrativer Veränderungen in über der Hälfte der Fälle leicht erhöht, das Splenoportogramm zeigt bei einem Drittel der Kranken intrahepatisch eine unterschiedliche Kontrastmittelfüllung, Gefäßabbrüche sowie gefäßarme und gefäßfreie Felder inmitten zentraler Leberpartien. Diese Veränderungen wurden auch von Wannagat beschrieben. Umgehungsgefäße waren nur bei 9,7% der chronischen Hepatitiden ausgebildet.

Bei der Fettleber steht diagnostisch die Hepatomegalie im Vordergrund, eine Tatsache, auf die auch Thaler hingewiesen hat. Der Leberrand war bei der schweren Verfettung in 11 von 17 Fällen drei Querfinger und mehr unterhalb des rechten Rippenbogens tastbar, randabgestumpft und von teigiger Konsistenz.
Die verläßlichste Laborprobe ist der Bromsulfaleintest mit Retentionswerten über o,5o mg% bei über der Hälfte der schweren und bis o,5o mg% bei der Hälfte aller leichten Leberverfettungen.
Die Gammaglobuline sind bei der unkomplizierten Fettleber nur mäßig erhöht, Gipfel über 25% konnten wir in Anlehnung an Kalk nur bei 2 Fällen mit starker mesenchymaler Reaktion beobachten. Oftmals war im Pherogramm bei der schweren Leberverfettung eine Beta-Globulinzunahme festzustellen. Die Eiweißlabilitätsteste wie Takata-Reaktion und Thymolprobe sind in den meisten Fällen völlig normal.
Übereinstimmende Literaturangaben finden sich bei Böttner und Reinecke; Thaler; Siede; Wewalka; Hartsock und Fischer; Kalk und Wildhirt sowie Popper und Schaffner.
Der Bilirubinspiegel war in einigen Fällen leicht erhöht, die Serumfermente blieben meistens unverändert.
Enzymaktivitäten über 81 WE/ml bestanden nur bei 3 Fällen von schwerer Leberverfettung.
Die Diagnose der leichten Leberverfettung ist eine überwiegend histologische, während bei 17 Patienten mit schwerer Leberverfettung 11mal das Krankheitsbild laparoskopisch abgeklärt werden konnte; 3mal wurde der makroskopische Verdacht histologisch bestätigt.
Nach Wildhirt steht bei der makroskopischen Fehlbeurteilung die Fettleber an der Spitze, auch im Krankengut von Trutschel bestehen bei der Fettleber die häufigsten Diskrepanzen zwischen makroskopischem und histologischem Untersuchungsverfahren.

Eine hohe laparoskopische Versagerquote findet sich in unserem Material nur bei der leichten Leberverfettung.
Die Milzdruckwerte liegen bei der leichten Leberverfettung in über der Hälfte der Fälle zwischen 15o und 3oo mm H_2O, bei der schweren Leberverfettung in zwei Drittel der Fälle zwischen 15o und 3oo mm H_2O.
Während das Splenoportogramm bei der leichten Leberverfettung nicht aussagekräftig ist, konnten bei der schweren Leberverfettung in 5 von 17 Fällen intrahepatische Gefäßveränderungen im Sinne einer Blockbildung festgestellt werden, nur 2mal hatte sich ein Umgehungskreislauf ausgebildet.

Die unspezifische Bindegewebsvermehrung oder Fibrose, ein ausgesprochen pathologisch-anatomischer Begriff, besitzt wenig klinischen Krankheitswert, sofern sich nicht im Zuge der Zelluntergänge und Faserbildungen ein Umbau der Läppchenarchitektur anbahnt. In der Anamnese der betreffenden Patienten finden sich meist durchgemachte ikterische oder anikterische Hepatitiden. Nach Altmann wird eine Faserbildung als solche beschleunigt und begünstigt :

1. wenn die Parenchymausfälle läppchenperipher gelegen sind, weil es hier, besonders bei einer zusätzlichen entzündlichen Komplikation, rasch zu einer Wucherung der faserbildenden Fibroblasten kommt;
2. wenn zugleich eine Aktivierung der Sternzellen vorliegt, weil diese Zellen für eine Unterhaltung und Neubildung der intralobulären bindegewebigen Septen verantwortlich sind.

Doch ist nicht jede Bindegewebsentwicklung im Läppchenbereich an einen vorherigen Epitheluntergang gebunden. Sie kann sich auch primär entwickeln, wahrscheinlich infolge einer kreislaufdynamisch, toxisch oder entzündlich bedingten Durchtränkung der Sinuswandung, der Fasern und ihrer Grundsubstanz und eine Aktivierung der Sternzellen. Die angrenzenden Epithelien sind aber dabei nie ungeschädigt und gehen später zugrunde, sodaß auch auf diesem Wege ein epithelfreier Faserstrang zustande kommt. Auf diese Weise entsteht eine Fibrose, die oft, je nach dem Sitz der Primärläsion, bestimmte Läppchenregionen bevorzugt und dann als zentrolobulär, läppchenperipher oder intralobulär bezeichnet wird.

Die Diagnostik bleibt hauptsächlich der Histologie vorbehalten, die Laparoskopie versagte in 44,4% aller Fälle. Von den durchgeführten Untersuchungen ist der Tastbefund am eindrucksvollsten, in 59,3% war die Leber bis zwei Querfinger vergrößert. Es folgt der Bromthaleintest mit 33,3% leicht erhöhten und 25% stark erhöhten Werten. An dritter Stelle steht die Elektrophorese, die Gamma-Globuline sind in 33,3% der Fälle leicht und in 18,6% stärker erhöht. Die übrigen Serumlabilitätsproben treten, ähnlich wie bei der Leberverfettung, völlig in den Hintergrund.
Mehr als die Hälfte der Patienten hatten normale Milzdruckwerte. Das Splenoportogramm zeigte bei 63% keine Veränderungen, nur in 14,8% führte die Faserbildung durch intrahepatischen Druckanstieg zur Ausbildung extrahepatischer Stasezeichen.

VI. Zusammenfassung

1. An 253 Patienten mit histologisch gesicherten Leberschäden wurden viele Untersuchungen durchgeführt.

2. Besonderer Wert wird auf die Bedeutung der einzelnen hier ausgewerteten Untersuchungsmethoden für die Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der verschiedenen Leberparenchymerkrankungen gelegt.

3. Von den angewandten Laborproben liegen bei den chronischen Parenchymerkrankungen die Serumelektrophorese und der Bromthaleintest an der Spitze. Gleichwertig ist der Tastbefund.

4. Die übrigen Eiweißlabilitätstests wie Takata-Reaktion und Thymoltrübung ergeben nur bei der fortschreitenden Leberzirrhose in einem hohen Prozentsatz positive Resultate.

5. Bei den Fällen von chronischer Hepatitis und Leberzirrhose ist der Transaminasespiegel im Blut abhängig vom Umfang des Zelluntergangs, damit auch von der Aktivität des Prozesses.
Infolgedessen eignet sich die Fermentbestimmung am besten für die Verlaufsbeurteilung entzündlicher Prozesse.
Bei chronischen Leberschäden finden sich nur diskrete Enzymveränderungen, nicht selten treten enzymatische Zeichen erst bei entzündlichen und nekrotischen Schüben hervor.

6. Für die Diagnostik der Fettleber ergibt sich eine typische Konstellation: Hepatomegalie, pathologischer Bromsulfaleintest, normale bis mäßig erhöhte Gamma-Globulinwerte im Elpherogramm - oftmals auch eine Erhöhung der Beta-Globulinfraktion - sowie gelegentlich ein leicht gesteigerter Serumbilirubinspiegel. Fermentaktivitäten finden sich nur bei zusätzlicher entzündlicher Komponente.

7. Die unspezifische Bindegewebsvermehrung oder Fibrose, eine histologische Diagnose, besitzt wenig klinischen Krankheitswert, sofern sich nicht im Zuge der Faserbildung ein Umbau der Läppchenarchitektur anbahnt. Von den durchgeführten Untersuchungen ist der Tastbefund am eindrucksvollsten.

8. Die häufigsten Diskrepanzen zwischen makroskopischem und histologischem Untersuchungsverfahren bestehen bei der leichten Leberverfettung, es folgt die unspezifische Bindegewebsvermehrung mit 44,4% makroskopischer Fehlbeurteilungen. Dagegen leistet die Laparoskopie gute Dienste bei der Abklärung chronischer Leberparenchymschäden und der schweren Leberverfettung, vor allem in Fällen mit unsicherem Tastbefund oder fraglichem Ausfall der Leberfunktionsproben.

9. Die Verfolgung der Entwicklung einer portalen Stauung ist bei Leberkrankheiten aus prognostischen Gründen außerordentlich wichtig.

10. Bei der portalen Hypertension durch intrahepatisch bedingte Faktoren ist es auffallend, daß vorübergehende aber deutlich sichtbare Stauungen nicht nur bei Zirrhosen, sondern auch bei chronischer Hepatitis, Fettleber und Fibrose vorkommen können.

11. Stark erhöhte Milzdruckwerte werden demnach vorwiegend bei Zirrhosen gemessen, leicht erhöhte Milzdruckwerte dagegen hauptsächlich bei der chronischen Hepatitis, der Fettleber und der Fibrose.

12. Die Splenoportographie ermöglicht mit ausreichender Sicherheit die Lokalisation der Obstruktion im Pfortaderverlauf und bei Ausbildung zellulär-infiltrativer Veränderungen die Frühdiagnose einer intrahepatischen Blockbildung.

Für die Themenstellung und vielen wertvollen Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit möchte ich an dieser Stelle besonders dem Referenten, Herrn Professor Dr. H.Franke, Vorstand der Medizinischen Universitäts-Poliklinik sowie Herrn Chefarzt Dr. H. Opitz sehr herzlich danken. Auch Herrn Dr. Klinge, Pathologisches Institut der Universität Würzburg (Direktor Professor Dr. H.-W. Altmann) für die Absprache der histologischen Kriterien der Leberschäden meinen verbindlichsten Dank.

VII. Literaturverzeichnis

1. Abeatici, S. u. L. Campi: Sur les possibilités de l'angiographi hepatique. La visualisation du système portal. Acta radiol.(Stockh.) 36, 383 (1951).

2. Altmannn, H. W.: Morphologische Beiträge zur Kenntnis des Leberstoffwechsels und seine Störungen. Dtsch.med.Journal 4, 429 (1953).

3. Altmann, H. W.: Die Pathologie der Leber im: Naturforschung u.Medizin in Deutschland 1939 - 1946, Bd.72, S.83 - 141, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße

4. Amelung, D.: Fermentdiagnostik interner Erkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964.

5. Anacker, H., Devens, K. u. G. Linden: Leistungsfähigkeit und Grenzen der perkutanen Splenoportographie. Fortschr. Röntgenstr. 86, 411 (1957).

6. Anemueller, H.: Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten der chronischen Parenchymerkrankungen der Leber. Hippokrates 28, 45 (1957).

7. Aronson, A. R. u. G. W. Parker: Peritoneoscopy: its value as a diagnostic aid. Amer. J. dig. Dis.,N.S., 5, 931 (1960).

8. Atkinson, M., Barnett, E., Sherlock, S. u. R.E. Steiner: The clinical investigation of the portal circulation with spezial reference to portal venography. Quart. J. Med. 24, 77 (1955).

9. Atkinson, M. u. S. Sherlock: Intrasplenic pressure as index of portal venous pressure. Lancet 266, 1325 (1954).

1o. Axenfeld, H. u. K. Brass: Zur Frage der funktionellen Diagnostik der Leberparenchymerkrankungen. Wien. klin. Wschr. 61, 18o (1949).

11. Baier, H., Hennemann, G. u. E. Mühler: Beitrag zur Aktivitätsbeurteilung chronischer Lebererkrankungen durch Bestimmung von Serumenzymen. Klin. Wschr. 39, 117 (1961).

12. Bäumer, A.: Beiträge zur Differentialdiagnostik des Ikterus mit Hilfe klinisch - chemischer Untersuchungen. Materia Medica Nordmark XVII/14, Oktober 1965.

13. Beckmann, K.: Die Funktionsprüfung der Leber. Zbl. inn. Med. 54, 737 (1933).

14. Beckmann, K.: Krankheiten der Leber und Gallenwege. Handb. inn. Med. 4.Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952.

15. Beckmann, K.: Hepatitis epidemica. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1944.

16. Bergmann v., G.: Zur funktionellen Pathologie der Leber, insbesondere der Alkohol-Ätiologie der Zirrhose. Klin. Wschr. 1927, 776.

17. Bergstrand, I.: Das Pfortadergebiet: Splenoportographie. Handb. der med. Radiol. X/3, 31o (1964). Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg.

18. Bergstrand, I. u. C.A. Ekmann: Percutaneous lieno-portal venography. Acta radiol.(Stockh.) 43, 377 (1955).

19. Best, C.H., Ridout, J.H., Patterson, J.M. u. C.C. Lucas: Biochem. Journ. 48, 448 (1951).

2o. Beyreder, J. u. H. Rieder: Erfahrungen mit der Laparoskopie bei Leber- und Gallenkrankheiten. Wien. med. Wschr.1o8, 226, (1958).

21. Bingel, A.: Über die Parenchympunktion der Leber. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 35, 21o (1923).

22. Boecker, W. u. W. D. Heinrich : Erfahrungen mit der Transaminasebestimmung bei subchronischen und chronischen Leberparenchymschäden. Med. Klinik 55, 1229 (196o).

23. Boulvin, R., Chevalier, M., Gallus, P. u. M. Nagel: La portographie par voie splénique transparietale. Acta chir. Belg. 5o, 534 (1951).

24. Böttner, H. u. W. Brühl: Erfahrungen mit der Laparoskopie. Med. Klinik 49, 1242 (1954).

25. Böttner, H. u. H.W. Reinecke: Leberzirrhose und Fettleberbefunde in unserem Krankengut. Med. Klinik 52, 2143 (1963).

26. Broicher, H.: Die Virushepatitis. Beobachtungen am Hepatitiskrankengut der Med. Klinik von 1935 bis 1957 Sonderdr. Dtsch. Zs. f. Verd.-u. Stoffwechselkrankh. 2o (196o)

27. Bruns, F.H.: Über glykolytische Enzyme und Transaminasen des Blutserums bei Erkrankungen der Leber, in: Pathologie, Diagnostik und Therapie der Leberkrankheiten 1957, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg.

28. Brühl, W.: Über die Leistungsgrenzen der Leberfunktionsdiagnostik (Endophotographische Beispiele). Therapie des Monats 13, 62, (1963).

29. Cacciari, C.: Contributo della splenoportografia e della splenomanometria alle fysiopathologia della milza. Acta med. patav. 14, 457 (1954).

3o. Caroli, Z.: Verh. dtsch. Ges. Verdauungs-u. Stoffwechselkrankh. 1959 in Kassel.

31. Caroli, J.: Concours méd. 27 (1952).

32. Connor, C.L.: Fatty infiltration of liver and development of cirrhosis in diabetes and chronic alcoholism. Amer. J. Path. 14, 347 (1938).

33. Daniel, P.M. u. P.C. Reynell: The portal circulation in experimental cirrhosis of the liver. J. Path. Bact. 64, 53, (1952).

34. Emmrich, R. u. H. Petzold: Das Bluteiweißbild bei chronischen interstitiellen Entzündungen der Leber. Dtsch. Arch. klin. Med. 2o2, 3o3 (1955).

35. Eymer, K.P. u. N. Zöllner: Die Brauchbarkeit neuer Leberfunktionsproben im Serum. Dtsch. med. Wschr. 74, 763 (1949).

36. Falk, I.: Klinische Studien zur Leberzirrhose. Der Bromsulfaleintest bei der Leberzirrhose. Z. ges. inn. Med. 15, 771(196o).

37. Fauvert, R. u. L. Hartmann: L'exploration fonctionelle du foie dans les ictéres infectieux. Revue du practicien 2o83 (1955).

38. Flügel, K.: Das Weltmannsche Koagulationsband und die Grossche Reaktion im Rahmen der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, des Bilirubins im Serum, der Takata-Reaktion sowie des klinischen Gesamtbildes bei akuten und chronischen Leberkrankheiten. Inaug.-Diss. Freiburg 195o.

39. Franck, E. u. H.J. Weise: Dtsch. Arch. klin. Med. 2o3, 599, (1956).

4o. Franke, H.: Zur Pathogenese, Klinik und Therapie der Cholangitis. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1955.

41. Franke, H., Strik, W. u. K. Kreiter:
Die Krankheiten der Gallenblase und der Gallenwege und deren Behandlung. Almanach der Leber-, Galle-, Pankreaskrankheiten. J.F. Lehmanns Verlag, München 1963.

42. Franklin, M., Popper, H., Steigmann, F. u. D.D. Kozoll:
Relation between structural and functional alterations of the liver. J. Labor. a. clin. Med. 33, 435 (1948).

43. Frey, U.: Zur Leberspezifität einiger Eiweißflockungsreaktionen. Schweiz. med. Wschr. 79, 492 (1949).

44. Fulde, W.: Wert und Methodik verschiedener Leberfunktionsprüfungen für Klinik und Praxis.
Klin. Wschr. 14, 1201 (1935).

45. Gray, S.J. u. E.S.G. Barron: Elektrophoretic analyses of serum proteins in diseases of liver.
J. clin. Invest. 22, 991 (1943).

46. Gros, H.: Zur Ätiologie der Laennecschen Leberzirrhose.
Medizinische 1956, 686.

47. Gros, H.: Remedia casella VII, 70 (1957).

48. Hartmann, F.: Die Leberverfettung und das Wesen des lipotropen Effektes. Fortschritte der Gastroenterologie.
Verlag Urban und Schwarzenberg, München 1960.

49. Hartroft, W.S.: Liver disease. A Ciba Symposium 90 (1950).

50. Hartsock, R.J. u. E.R. Fisher: Observations concerning the significance of fatty and fibrous tissue in needle biopsies of the liver. Amer. J. med. Sci. 239, 445 (1960).

51. Henning, N.: Die Verdauungskrankheiten.
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1951.

52. Henning, N. u. R. Mancke: Die Bedeutung endoskopischer Methoden für die Diagnose von Lebererkrankungen. Münch. med. Wschr. 8o, 6o5 (1933).

53. Henning, N., Kinzlmeier, H. u. L. Demling: Die enterale Azetylenresorptionsprobe, eine neue Methode zur Prüfung der Leberfunktion. Dtsch. med. Wschr. 75, 495 (195o).

54. Himsworth, H.P., Glynn, L.E. u. O. Lindau: Brit. J. exper. Path. 29, 1(1948).

55. Hoagland, R.J. u. E. Gill: Nadelbiopsie der Leber als Methode der Wahl. Ärztl. Wschr. 1o, 11o1 (1955).

56. Horwitz, A.: Liver functions and tests. Med. Ann. Distr. Columbia 19, 615 (195o).

57. Hörder, M. u. H. Weinreich: Blutchemische Befunde bei Leberparenchymerkrankungen und extrahepatischem Verschluß. Untersuchung über die diagnostische Bedeutung der Serumfermente und Blutgerinnungsfaktoren. Dtsch. med. Wschr. 89, 2o71 (1964).

58. Jacobaeus, H.C.: Über die Möglichkeit, die Zystoskopie bei Untersuchung seröser Höhlen anzuwenden. Münch. med. Wschr. 57, 2o9o (191o), II.

59. Kaiser, E.: Die Stellung der Laparoskopie in der klinischen Diagnostik. Praxis 48, 442 (1959).

6o. Kalk, H.: Zirrhose und Narbenleber. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1957.

61. Kalk, H.: Erfahrungen mit der Laparoskopie mit besonderer Berücksichtigung der Leberkrankheiten. Dtsch. Arch. klin. Med. 193, 342 (1948).

62. Kalk, H.: Die portale Hypertension, aus: Krankheiten der Leber. Klinik der Gegenwart VII (1958).
Verlag Urban und Schwarzenberg, München - Berlin.

63. Kalk, H. u. E. Wildhirt: Die Krankheiten der Leber.
Klinik der Gegenwart VII (1958).
Verlag Urban und Schwarzenberg, München - Berlin.

64. Keil, Ph.G., Landis, S.M., Gross, K.R. u. Th.E. Corcoran:
Evaluation of the liver biopsy.
Ann. intern. Med. 36, 1278 (1952).

65. Kelling, G.: Über Oesophagoskopie und Kölioskopie.
Münch. med. Wschr. 21 (1902).

66. Kelty, R.H., Baggenstoss, A.H. u. H.R. Butt:
The relation of the regenerated hepatic nodule to the vascular bed in cirrhosis. Proc. Mayo Clin. 25, 17 (1950).

67. Knedel, M.: Die Aussagefähigkeit der Serumlabilitäts-reaktionen bei Leberkrankheiten. Internist 1, 141 (1960).

68. Koch, A.: Die Laparoskopie. Entwicklung, Technik, Indikation
Dtsch, med. Rdsch. 1950, 225.

69. Kresbach, E. u. H. Novak: Über den diagnostischen und prognostischen Wert der unspezifischen Serumeiweißproben bei internen Lebererkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Cadmiumsulfatreaktion.
Wien. Zs. inn. Med. 31, 61(1950).

70. Küchmeister, H. u. K.D. Voigt: Vergleichende papierchromatographische Gewebs- und Serumuntersuchungen des Eiweiß- und Fettverhaltens bei verschiedenen Leberstörungen in Experiment und Klinik. Dtsch. Arch. klin.Med. 201, 1,(1954).

71. Kühn, H.A.: Klinische Enzymdiagnostik der Leberkrankheiten. Bibl. Gastroent. 4, 35 (1961).

72. Kühn, H.A.: Laparoskopie und Leberpunktion in der Diagnostik der Leberkrankheiten. Ärztl. Forschung 3, 561 (1949).

73. Lang, F.: Die Bedeutung der Laparoskopie für die Diagnostik der Leberkrankheiten. Wien. med. Wschr. 11o, 761 (196o).

74. Leger, J.L.: Phlébographie portale par injection splénique intra-parenchymateuse. Mem. Acad. Chir. 77, 712 (1951).

75. Leipold, H., Wüst, H. u. H. Schön: Bedeutung und Grenzen der quantitativen Fermentdiagnostik. Dtsch. med. Wschr. 86, 1341 (1961).

76. Lieber, Ch.S. u. R. Schmid: The effect of ethanol on fatty acid metabolism; stimulation of hepatic fatty acid synthesis in vitro. J. clin. Invest.(Am.) 4o, 394 (1961).

77. Lindner, H.: Die praktische Bedeutung der Serumtransaminase-bestimmung bei Erkrankungen der Leber und der Gallenwege. Dtsch. med. J. 12, 15-23 u. 33-39 (1961).

78. Lindner, H.: Der praktische Wert der Enzymdiagnostik bei den Erkrankungen der Leber und der Gallenwege. Intern. Praxis 5, 213 (1965).

79. Linke, A.: Vergleichende Untersuchung der Cadmiumsulfat-Reaktion mit der Blutsenkung, Takata-Reaktion, Eiweißzentrifugierreaktion, dem Weltmannschen Koagulationsband und der Formolgelprobe. Med. Klinik 44, 569 (1949).

8o. Lipp, W.F., Lenzner, A.R. u. A.H. Aaron: The accuracy of diagnosis of jaundice. J. Amer. med. Assoc. 137, 236 (1948).

81. Mangold, R.: Anzeigen, Gefahren und Ergebnisse der Leberbiopsie. Gastroenterologia 94, 137 (196o).

82. Mann, J.P., Wakin, K.G. u. A.H. Baggenstoss: Alterations in the vasculature of the diseased liver. Gastroenterology 25, 54o (1953).

83. Markoff, N.: Über die chronische Form der epidemischen Hepatitis. Schweiz. med. Wschr. 8o, 93 (195o).

84. Martin, N.H.: The components of the serum proteins in infective and in homologous serum jaundice. Brit. J. Exper. Path. 27, 363 (1946).

85, Mateer, J.G., Baltz, J.I., Marion, D.F., Hollands, R.A. u. E.M. Yagle: Comparative evaluation of newer liver function tests. Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit. 9, 13 (1942).

86. McIndoe, A.H.: Vascular lesions of portal cirrhosis. A.M.A. Arch. Path. 5, 23 (1928).

87. Mohnike, G.: Laborbefunde bei chronischer Hepatitis im Vergleich zu Befunden bei akuter Hepatitis und Leberzirrhose. Dtsch. Gesundh.-Wes. 19, 62o (1964).

88. Müting, D.: Zur Diagnostik und Therapie der Leberzirrhose. Münch. med. Wschr. 1o2, 1685 (196o).

89. Neefe, J.R., Bahnson, R.E. u. J.G. Reinhold: Studies of responses of certain hepatic tests in diseases of the liver and biliary tract. Gastroenterology 9, 656 (1947).

9o. Oldershausen v., H.F. u. E. Regoeczi: Über Serumfermentaktivitäten bei der Leberzirrhose und ihren Vorstadien unter besonderer Berücksichtigung des chronischen Alkoholismus. Bibl. Gastroenterol. 4, 79 (1961).

91. Oppermann, A.: Methodische und klinische Erfahrungen bei vergleichenden Untersuchungen mit der Grosschen Probe und der Cadmiumsulfatreaktion nebst einigen Modifikationen. Zs. inn. Med. 5, 72 (1950).

92. Panke, W.F., Bradley, E.G., Moreno, A.H., Ruzicka, F.F. u. L.M. Rousellot: Technique, hazards and usefulness of percutaneous splenic portography. J. Amer. med. Ass. 169, 1032 (1959).

93. Popper, H., Elias, H. u. D.E. Petty: Vascular pattern of of the cirrhotic liver. Amer. J. clin. Path. 22, 717 (1952).

94. Popper, H. u. F. Schaffner: Die Leber - Struktur und Funktion Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1961.

95. Popper, H., Steigmann, F., Meyer, K.A., Kozoll, D.D. u. M. Franklin: Correlation of liver function and liver structure. Amer. J. Med. 6, 278 (1949).

96. Rafsky, H.A., Weingarten, M., Krieger, Ch., Stern, K.G. u. B. Newman: Electrophoretic studies in liver disease. Gastroenterology, Baltimore, 14, 29 (1950).

97. Rilliet, B. u. C. Keil: Etude de la cirrhose hepatique pendant les années de guerre. Considérations sur la variation de leur frequence. Helvet. med. acta 17, 532 (1950).

98. Roholm, K., Krarup, N.B. u. P. Iversen: Aspirationsbiopsie der Leber. Erg. inn. Med. 61, 635 (1942).

99. Rokitansky v., C.: A manual of pathol. Anat. Sydenham Soc. London, 2, 145 (1849).

100. Rösch, J.: Risiko der Splenoportographie. Radiol. clin.(Basel) 29, 168 (1960).

101. Ruddock, J.C.: West. J. Surg. 42, 92 (1934).

1o2. Schmengler, F.E. u. Pabst:
Tagung Nordwestd. Gesellsch. Inn. Med. Hamburg 1947

1o3. Schmidt, E. u. F.W.: Enzymbestimmungen im Serum zur Diagnose von Lebererkrankungen. Hippokrates 31, 623 (196o).

1o4. Schmidt, K.E.A.: Laparoskopische Tafeln, 1951/1952.
Deutsche Hoffmann La Roche A.G.

1o5. Schrumpf, C.A.A.: Klinische Beiträge zur Prüfung der Leberfunktion bei verschiedenen Leiden.
Z. klin. Med. 127, 6o9 (1935).

1o6. Seidel, R. u. G. Reißmann: Über die Wertigkeit verschiedener klinisch chemischer Methoden in der Diagnostik und Differentialdiagnostik von Leber- und Gallenerkrankungen.
Z. ges. inn. Med. 15, 1o61 (196o).

1o7. Sherlock, Sh.: Der Pfortaderkreislauf und die portale Hypertonie in: Krankheiten der Leber und der Gallenwege, 3. Aufl., J.F. Lehmanns Verlag, München

1o8. Sherlock, Sh.: Aspiration liver biopsy: technique and diagnostic application. Lancet (1945),II, 397.

1o9. Siede, W.: Virushepatitis und Folgezustände.
Verlag Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1958.

11o. Siede, W.: Die moderne Diagnostik der Leberkrankheiten.
Wien. med. Wschr. 11o, 1o51 (196o).

111. Siede, W.: Die Fettleber.
Monatsk. f. d. Ärztl. Fortbildung 11, 584 (1962).

112. Siede, W.: Ergebnisse der Leberbiopsie.
Monatsk. f. d. Ärztl. Fortbildung 1o, 426 (196o).

113. Skouge, E.: Der Wert der Takata-Ara-Reaktion und der Koagulationsbandbestimmung bei Leberkrankheiten. Klin. Wschr. 12, 9o5 (1933).

114. Snell, A.M. u. T.B. Magath: The use and interpretion of tests for liver function. J. Amer. med. Assoc. 11o, 167 (1948).

115. Sotgiu, G., Cacciari, C. u. A. Frassineti : Splénoportographie. Présse méd. 6o, 1295 (1952).

116. Spellberg, M.A., Cohn, C., Wolfson, W.Q. u. C. Shore : Serum globulin fractions as an index of hepatic dysfunction. Gastroenterology 14, 11 (195o).

117. Staub, H.: Über beginnende Leberinsuffizienz. Dtsch. med. Wschr. 1931, 2133.

118. Stich, W.: Enzymdiagnostik der Leberkrankheiten. Internist 1, 15 (1962).

119. Stiefel, G.E.: Über die Gefahren, Kontraindikationen und Indikationen der Laparoskopie, der gezielten und der blinden Leberpunktion. Schweiz. med. Wschr. 91, 97 (1961).

12o. Südhof, H.: Enzymbestimmungen im Serum und Leberdiagnostik. Med. Welt (196o), 166o.

121. Takata, M. u. H. Gohr : Die Takata-Reaktion. Ihre Bedeutung in der Bluteiweißchemie und funktionellen Diagnostik. Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1957.

122. Terry, R.: Risks of needle biopsy of the liver. Brit. Med. J. 4768, 11o2 (1952).

123. Thaler, H.: Die Fettleber und ihre pathogenetische Bedeutung zur Leberzirrhose.
Virchows Arch. path. Anat. 335, 18o (1962).

124. Thaler, H.: Klinik und Therapie der Fettleber.
Wien. klin. Wschr. 75, 513 (1963).

125. Trutschel, W.: Klinische Betrachtungen über die Krankheiten der Leber im Blickfeld von 4oo laparoskopischen Untersuchungen mit histologischer Kontrolle.
Ärztl. Wschr. 1o, 915 (1955).

126. Turner, M.D., Sherlock, S. u. R.E. Steiner : Intrasplenic pressure measurement and portal venography in the clinical investigation of portal hypertension.
Amer. J. Med. 23, 846 (1957).

127. Voßschulte, U.: Die chirurgische Behandlung des portalen Hochdrucks. Therapie der Gegenw. 94, 127 (1955).

128. Wanke, R. u. H. Eufinger : Die Chirurgie der portalen Hypertension. Dtsch. med. Wschr. 8o, 469 (1955).

129. Wannagat, L.: Bedeutet die laparoskopische Splenoportographie einen Fortschritt auf dem Gebiet der medizinischen Röntgendiagnostik? Ein Beitrag zur Frühdiagnose der intrahepatischen Blockbildung. Fortschr. Röntgenstr.84,5o9 (1956).

13o. Wannagat, L.: Die laparoskopische Splenoportographie.
Klin. Wschr. 33, 75o (1955).

131. Welch, St. C. : Surg. etc. 85, 492 (1947).

132. Weller, E. u. M. Lepp : Die Blindpunktion der Leber und ihre Bedeutung für die klinische Diagnostik.
Münch. med. Wschr. 25, 921 (1957).

133. Wewalka, F.: Fettleber und Speicherkrankheiten der Leber. Almanach der Leber-, Galle-, Pankreaskrankheiten. J.F. Lehmanns Verlag München 1963.

134. Wildhirt, E.: Klinische und bioptische Beobachtungen über die Ätiologie der Leberzirrhose. Med. Klinik 5o, 1o93 (1955).

135. Wildhirt, E.: Bedeutung und Wert der Laparoskopie und gezielten Leberpunktion. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964.

136. Wroblewski, F. u. J.S. LaDue: The clinical significance of transaminase activities of serum. Amer. J. Med. 27, 911 (1959).

137. Wuhrmann, F.: Über Leberzirrhosen und andere chronische Hepatopathien. Schweiz. med. Wschr. 179 (1957).

138. Wuhrmann, F. u. Wunderly : Die Bluteiweißkörper des Menschen. Verlag Benno Schwabe, Basel 1952.

139. Wuhrmann, F. u. B. Jasinski : Zur Diagnose und Therapie chronischer Lebererkrankungen. Il Fegato I, 126 (1955).

14o. Wuhrmann, F. u. F.Leuthardt: Takata-Reaktion und Bluteiweißfraktionen. Klin. Wschr. 17, 4o9 (1938).

141. Zöllner, N., Lymer, K.P. u. L. Scheid : Das Elektrophoresebild von Leberkranken. Klin. Wschr. 28, 62 (195o).

142. Menghini, G.: Probleme der Leberbiopsie in: Fortschritte der Gastroenterologie. Verlag Urban § Schwarzenberg München-Berlin 196o.

143. Strik, W.O.: Erfahrungen mit der perkutanen Leberbiopsie nach Menghini. Med.Klinik 59, 1o51 (1964).

144. Helfferich, K.H.: Der Wert des 6-Stunden-Wasserversuches als Leberfunktionsprobe.
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 63.Kongreß 1957. Verlag von J.F. Bergmann in München.

145. Helfferich, K.H. u. W. Hörlin: Der Wollheimsche Leberwasserversuch als Funktionsprobe bei akuten und chronischen Lebererkrankungen.
Deutsche med. Wschr. 83, 1901 (1958).

146. Schmitt, W. u. L. Pippig: Klinik und Organhämodynamik der Fettleber. Dtsch. med. Wschr. 90, 570 (1965).

147. Schmitt, W., Pippig, L. u. H. Braun: Die Splenoportographie bei Leberkranken. Dtsch. med. Wschr. 89, 1790 (1964).

148. Wollheim, E.: Kreislauf und Wasserhaushalt bei Hepatitis. Der Sechs-Stunden-Wasserversuch als Leberfunktionsprüfung. Dtsch. med. Wschr. 76, 789 (1951).

149. Wollheim, E.: Leber, Wasserhaushalt und Kreislauf.
Verhandlungen der Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, XV. Tagung, Bad Kissingen 1950.

L e b e n s l a u f

Als Sohn des Betriebsleiters Ewald Heinrich Lenz und seiner Ehefrau Agathe geb. Scheller wurde ich am 2o. Januar 1935 in Köln geboren. Mein Glaubensbekenntnis ist römisch-katholisch. Die Eltern verlegten 1938 aus beruflichen Gründen ihren Wohnsitz nach Chemnitz. Dort besuchte ich von 1941 bis 1949 die Volksschule. Juni 1953 legte ich an der Goethe-Oberschule in Chemnitz die Reifeprüfung ab. Bis zur Aufnahme des Medizinstudiums an der Universität Leipzig im Herbst 1954 war ich ein Jahr als Krankenpfleger im Küchwaldkrankenhaus zu Chemnitz beschäftigt. 1955 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung an der Universität Leipzig.
September 1956 verließ ich dann die sowjetische Besatzungszone und setzte mein Studium an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg fort, wo ich am 26. Juli 1957 das Physikum und nach sechs klinischen Semestern am 26. Juli 1962 das Staatsexamen ablegte. Im gleichen Jahr schloß ich die Ehe mit Maria geb. Rothstein; am 2o. März 1964 wurde unsere Tochter Sabine Maria geboren.
Vom 1. August 1962 bis 3o. November 1963 war ich an der Inneren und Chirurgischen Abteilung des Juliusspitals in Würzburg als Medizinalassistent tätig, die geburtshilflich-gynäkologische Pflichtzeit konnte ich am Kreiskrankenhaus in Bad Neustadt/Saale ableisten.
Die Bestallung als Arzt wurde mir vom Bayerischen Staatsministerium des Innern mit der Geltung vom 31. Juli 1964 ab erteilt. Bis Ende Januar 1965 war ich noch als Assistent an der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Bad Neustadt/Saale beschäftigt. Seit dem 1. Februar 1965 arbeite ich als Stationsarzt im Sanatorium Fränkische Saale der Landesversicherungsanstalt Hannover, Bad Neustadt/Saale und befinde mich zur Zeit im dritten Jahr der internistischen Fachausbildung.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich habe schon einmal ein Dissertationsthema an der Universität Würzburg bearbeitet.

Bad Neustadt/Saale, den 30. September 1966

Kurt Lenz